

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Análisis de la segmentación macular con tomografía de
dominio Fourier**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Pilar Cifuentes Canorea

DIRECTORES

José María Martínez de la Casa Fernández-Borrella

Julián García Feijóo

Federico Sáenz-Francés San Baldomero

Madrid

ANÁLISIS DE LA SEGMENTACIÓN MACULAR CON TOMOGRAFÍA DE DOMINIO FOURIER

Tesis Doctoral

PILAR CIFUENTES CANOREA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología

Facultad de Medicina



Directores:

Dr. José María Martínez de la Casa Fernández-Borrella

Dr. Julián García Feijóo

Dr. Federico Saénz-Francés San Baldomero

Madrid, 2019



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. PILAR CIFUENTES CANOREA,
estudiante en el Programa de Doctorado CIENCIAS DE LA VISIÓN,
de la Facultad de MEDICINA de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

ANÁLISIS DE LA SEGMENTACIÓN MACULAR CON TOMOGRAFÍA
DE DOMINIO FOURIER

y dirigida por: JULIÁN GARCÍA FEIJOÓ
JOSÉ MARÍA MARTÍNEZ DE LA CASA
FEDERICO SÁENZ-FRANCÉS SAN BALDOMERO

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 20 de MAYO de 2019

Fdo.: 

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LA SEGMENTACIÓN MACULAR CON TOMOGRAFÍA
DE DOMINIO FOURIER**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Pilar Cifuentes Canorea

MADRID, 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LA SEGMENTACIÓN MACULAR CON TOMOGRAFÍA
DE DOMINIO FOURIER**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Pilar Cifuentes Canorea

DIRECTORES

José María Martínez de la Casa Fernández-Borrella

Julián García Feijoó

Federico Sáenz-Francés San Baldomero

MADRID, 2019

Reza como si todo dependiera de Dios.

Trabaja como si todo dependiera de ti.

San Agustín

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi agradecimiento a aquellos que han contribuido y hecho posible esta tesis de una forma u otra.

A Julián García Feijóo, como tutor y director, por ayudarme a elegir un tema para mi investigación y por dirigir un servicio brillante que fue, sin lugar a duda, el mejor lugar para formarme.

A José María Martínez de la Casa, como director, por guiarme a lo largo de esta investigación y ayudarme a ser mejor médico.

A Federico Sáenz Francés, como director, por su ayuda incondicional con todo lo relacionado con esta tesis, su paciencia y su calidad humana.

A los pacientes participantes en esta tesis, por vuestra colaboración y por ayudar a que la ciencia continúe avanzando.

A todos y cada uno de los adjuntos del Hospital Clínico San Carlos, por formarme desinteresadamente, millones de gracias.

A la Doctora Nuria Ibáñez, por su generosidad enseñándome todo sin reservas y por su lección más importante: familia y amigos siempre serán más importantes que el trabajo.

Agradecimientos

A todos los residentes con los que tuve la suerte de compartir cuatro de los mejores años de mi vida en especial a: Jorge, Johnny, Cubano, Almudena, Lucía, Pau, Clari Marina y Alejandra.

A Akela y Baloo, no podría enumerar cuánto de esta tesis es suyo, gracias por estar "siempre listos". gracias por su paciencia y por su gran ayuda.

A mis compañeros de trabajo del hospital de Villalba, que hacen que ir a trabajar cada día sea un placer.

A mis amigos de Villanueva de la Serena, Extremadura, las personas más nobles y sanas que he conocido. No hay nada mejor que volver y que siempre estén ahí.

A mi querida pandi, por entenderme, apoyarme y traer tantas risas a mi vida.

A mi amiga Lidia, omnipresente en mi día a día, por entender mis ausencias por esta tesis, por estar siempre.

A mi abuela Pilar, que nunca me regaló el oído gratuitamente, por enseñarme que todo hay que ganárselo y que las palabras pueden no ser nada si los hechos no las acompañan.

A mi padre, todo corazón, gracias por demostrarme siempre lo orgulloso que estabas de mí, por transmitirme que lo más importante en la vida es intentar ser buena persona y gracias por hacerme sentir siempre especial.

A mi madre, de la que admiro absolutamente todo, su inteligencia, su fuerza y su bondad. Siempre formándose para ser mejor médico, siempre esforzándose por ser la mejor madre del mundo. Y todo lo ha conseguido.

A mi hermana, que vino para revolucionarme, para completarme, mi otra mitad sin la que no podría vivir.

A Alejandra, gracias por ayudarme tanto con esta tesis, tener a una persona tan brillante a mi lado me hace mejor, me hace feliz. Por todo, por siempre.

ÍNDICE

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	9
ÍNDICE	13
ABREVIATURAS.....	23
DIVULGACIÓN CIENTÍFICA	27
RESUMEN Y ABSTRACT	31
RESUMEN.....	33
ABSTRACT	36
INTRODUCCIÓN	39
1. DEFINICIÓN DE GLAUCOMA.....	41
2. EPIDEMIOLOGÍA	42
3. CLASIFICACIÓN	43
3.1.1. Glaucoma primario de ángulo abierto.....	44
3.1.2. Sospechoso de glaucoma primario de ángulo abierto.....	45
3.1.3. Hipertensión ocular (HTO).....	45
4. FACTORES DE RIESGO DEL GLAUCOMA.....	46
4. 1. FACTORES DEMOGRÁFICOS:	46
4.1.1. Edad	46
4.1.2. Raza	47
4.1.3. Sexo	47
4.2. FACTORES OCULARES	48

Índice

4.2.1. Presión intraocular.....	48
4.2.2. Miopía.....	48
4.2.3 Grosor corneal central (GCC).....	49
4.3. FACTORES EXTRAOCULARES	49
4.3.1. Enfermedades sistémicas.....	49
4.3.2. Historia familiar y genética.....	50
5. FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA	51
6. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA MÁCULA.....	55
6.1. ANATOMÍA DE LA MÁCULA	55
6. 2. HISTOLOGÍA DE LA MÁCULA	56
7. CÉLULAS GANGLIONARES.....	58
8. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	61
8.1. TONOMETRÍA	61
8.1.1. Tonómetro Perkins	62
8.2. PAQUIMETRÍA	63
8.3. GONIOSCOPIA.....	64
8.4. ESTUDIO ESTEREOSCÓPICO DEL NERVIO ÓPTICO	66
8.5 CAMPO VISUAL	70
8.6.DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL EN GLAUCOMA	72
8.6.1. Tomografía Confocal Retiniana	73
8.6.2. Polarimetría Láser (73)(74)(75)	75
8.6.3. Tomografía De Coherencia Óptica (OCT) (78)(79)	77
JUSTIFICACIÓN.....	87

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	91
HIPÓTESIS	93
OBJETIVOS	94
MATERIAL Y MÉTODOS	97
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	98
2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	100
2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	101
2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	103
3. PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN	104
3.1. ANAMNESIS GENERAL	104
3.2. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA	104
3.3. TONOMETRÍA	104
3.4. GONIOSCOPIA.....	105
3.5. PAQUIMETRÍA	105
3.6. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA	106
3.7 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (SD-OCT SPECTRALIS).....	109
4. CREACIÓN DE LA BASE DE DATOS.....	113
4.1. DATOS DEMOGRÁFICOS	113
4.2. CAMPIMETRÍA	114
4.3. PARÁMETROS DE SPECTRALIS SD-OCT	114
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	116
5.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	116
5.2.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	116

RESULTADOS	119
1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA.....	120
2. DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO POR CAPA DE LA MÁCULA Y GRUPO	123
2.1 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS MACULAR (mRFNL).....	124
2.2 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES (GCL).	126
2.3 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE LA CAPA PLEXIFORME INTERNA (PLEX INT).....	128
2.4 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE LA CAPA NUCLEAR INTERNA (NUCLEAR INT).....	130
2.5 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE LA CAPA PLEXIFORME EXTERNA (PLEX EXT).	132
2.6 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE LA CAPA NUCLEAR EXTERNA (NUCLEAR EXT).	134
2.7 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE FOTORECEPTORES (FOTORC).....	136
2.8 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA (EPR).	138
2.9 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS PERIPAPILARES (FNO).....	140
2.10. EVALUACIÓN DESCRIPTIVA MEDIANTE GRÁFICO ENTRE CONTROLES, HIPERTENSOS OCULARES Y GLAUCOMA INCIPIENTE....	142
3. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	147

3.1 ANÁLISIS BONFERRONI POR CAPAS DE LA RETINA.....	149
3.1.1. Análisis Bonferroni capa de fibras nerviosas maculares mRFNL	149
3.1.2. Análisis Bonferroni capa de capa de células ganglionares.....	154
3.1.3. Análisis Bonferroni capa plexiforme interna.....	159
3.1.4. Análisis Bonferroni Capa De Fibras Peripapilar Del Nervio Óptico....	164
4. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LAS DISTINTAS CAPAS DE LA RETINA EN LOS DISTINTOS GRUPOS.....	168
4.1 CAPACIDAD DISCRIMINATIVA MACULAR ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1) E HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2).	170
4.1.1 Capa de fibras nerviosas macular.	170
4.2 CAPACIDAD DISCRIMINATIVA MACULAR ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1) Y GLAUCOMA INCIPIENTE (GRUPO 3).	171
4.2.1 Capa de fibras nerviosas macular.	171
4.2.2. Capa de células ganglionares.	172
4.2.3. Capa de plexiforme interna.....	173
4.2.4. Capa de fibras nerviosas del nervio óptico.....	174
4.3 CAPACIDAD DISCRIMINATIVA MACULAR ENTRE EL GRUPO DE HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2) Y GLAUCOMA INCIPIENTE (GRUPO 3).	176
4.3.1. Capa de fibras nerviosas macular.	176
4.3.2. Capa de células ganglionares.	177
4.3.3. Capa Plexiforme Interna.....	178
4.3.4. Capa de fibras nerviosas del nervio óptico.....	179

5. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA EN LOS DIFERENTES GRUPOS.	180
5.1. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA ENTRE EL GRUPO 1 CONTROLES Y GRUPO 2 HIPERTENSOS.	181
5.2. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA ENTRE EL GRUPO 1 CONTROLES Y GRUPO 3 GLAUCOMA INCIPIENTE.	182
5.3. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS ENTRE EL GRUPO 2 HIPERTENSOS Y GRUPO 3 GLAUCOMA INCIPIENTE.	184
DISCUSIÓN	187
1. DISEÑO Y MÉTODO.....	189
2. DEMOGRAFÍA DEL ESTUDIO.....	191
3. DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL EN EL GLAUCOMA.	193
4. MÁCULA Y GLAUCOMA.....	196
5. ANÁLISIS MACULAR EN HIPERTENSOS OCULARES.....	200
6. ANÁLISIS MACULAR Y GLAUCOMA INCIPIENTE	206
7. ANÁLISIS MACULAR DE LAS CAPAS EXTERNAS Y GLAUCOMA	211
8. ANÁLISIS MACULAR EN GLAUCOMA RESPECTO A LA CAPA DE FIBRAS PERIPAPILAR.	214
8.1 CONSIDERACIONES ANATÓMICAS DE LA MÁCULA RESPECTO A LA CAPA DE FIBRAS PERIPAPILAR.....	214
8.2 .GLAUCOMAS AVANZADOS	218
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	221

CONCLUSIONES	223
BIBLIOGRAFÍA	227
ANEXOS	22759
ANEXO 1	261
ANEXO 2	262

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ANR	Anillo neuroretiniano
AUC	Área bajo la urva
BMO	Apertura membrana de Bruch
GCL	Capa de células ganglionares
GCC	Grosor central corneal
CG	Células ganglionares
CCT	Grosor central corneal
CV	Campo visual
Des. Típ.	Desviación típica
DM	Defecto medio
ECC	Enhanced corneal compensator
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
FotoRc	Capa de fotoreceptores
FNO	Capa de fibras del nervio óptico
EPR	Capa epitelio pigmentario de la retina
GCL	Capa de células ganglionares
GCC	Grosor central corneal
GCS	Glaucoma crónico simple
GDx	Polarímetro laser escáner
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto
HRT	Heidelberg retinal tomograph
HTO	Hipertenso ocular/Hipertensos oculares
I1	Inferior interno
I2	Inferior externo
MLI	Membrana limitante interna
mRFNL	Capa de fibras nerviosas macular
N1	Nasal interno
N2	Nasal externo
OCT	Tomografía de coherencia óptica
Plex Int	Capa plexiforme interna
Plex Ext	Capa plexiforme externa
RFNL/pRFNL	Capa de fibras peripapilar
ROC	Característica operativa del receptor
SD-OCT	Spectral domain tomografía coherencia óptica
TD-OCT	Time domain tomografía coherencia óptica
S1	Superior interno
S2	Superior externo
T1	Temporal interno
T2	Temporal externo

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

PUBLICACIONES EN REVISTAS INTERACIONALES:

Cifuentes-Canorea P, Ruiz-Medrano J, Gutiérrez-Bonet R, Peña-García P, Sáenz-Frances F, Garcia-Feijoo J, Martínez-de-la-Casa JM. Analysis of inner and outer retinal layers using spectral domain optical coherence tomography automated segmentation software in ocular hypertensive and glaucoma patients. PLoS One. 2018 Apr 19;13(4).

Nieves-Moreno M, Martínez-de-la-Casa JM, Cifuentes-Canorea P, Sastre-Ibáñez M, Santos-Bueso E, Sáenz-Francés F, Morales-Fernández L, García-Feijoo J. Normative database for separate inner retinal layers thickness using spectral domain optical coherence tomography in Caucasian population. PLoS One. 2017 Jul 5;12(7):e0180450.

Martínez-de-la-Casa JM, Cifuentes-Canorea P, Berrozpe C, Sastre M, Polo V, Moreno-Montaños J, Garcia-Feijoo J. Diagnostic ability of macular nerve fiber layer thickness using new segmentation software in glaucoma suspects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Nov 25;55(12):8343-8.

COMUNICACIONES A CONGRESOS

Capacidad diagnóstica de un nuevo software de segmentación en glaucoma.

Pilar Cifuentes Canorea, José María Martínez de la Casa, Clara Berrozpe Villabona, Julián García Feijóo. Seminario Castroviejo. 2014.

Capacidad diagnóstica de un nuevo software de segmentación macular en

sospechosos de glaucoma. Cifuentes Canorea Pilar, Martínez de la Casa Jose María, Berrozpe Villabona Clara, García Feijóo Julián. 90 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Bilbao. 2014.

Capacidad diagnóstica de un nuevo software de segmentación macular en

pacientes sospechosos de glaucoma Pilar Cifuentes Canorea, Clara Berrozpe Villabona, Marina Sastre Ibáñez, José María Martínez de la Casa, Julián García Feijóo Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. X Congreso Sociedad Española Glaucoma. Madrid. 2015.

Capacidad diagnóstica de un nuevo software de segmentación macular en

pacientes sospechosos de glaucoma. Comunicación en Panel. Congreso Nacional de Residentes de Oftalmología. Madrid. 2015.

RESUMEN Y ABSTRACT

RESUMEN

Introducción: El glaucoma sigue siendo una de las causas más importantes de ceguera en el mundo. Su etiología es multifactorial y conlleva a la progresiva pérdida de células ganglionares de la retina y a una reducción del campo visual. Los esfuerzos realizados para el diagnóstico precoz del glaucoma han conducido al desarrollo de nuevos aparatos de diagnóstico estructural.

Este estudio fue diseñado para analizar las características morfológicas y la capacidad diagnóstica de ocho capas de la retina utilizando un nuevo software de Heidelberg's Spectralis Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) de segmentación macular automática en pacientes sanos, hipertensos oculares y con glaucoma primario de ángulo abierto.

Material y métodos: Un estudio transversal, sin intervención, realizado en un solo centro, en el que se incluyeron un total de 203 ojos de 203 pacientes, clasificados en cuatro grupos: 66 controles, 63 pacientes hipertensos oculares (HTO), 32 pacientes con glaucoma incipiente, 28 pacientes con glaucoma moderado y 14 pacientes con glaucoma avanzado.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con cualquier patología retiniana. Los sujetos considerados normales se caracterizaron por tener cifras de presión intraocular (PIO) ≤ 21 mmHg y papilas sin signos de neuropatía óptica glaucomatosa. Los HTO se definieron por cifras de PIO > 21 mmHg o en tratamiento antihipertensivo, perimetría automatizada compatible con la

normalidad y OCT de papila sin alteraciones. El grupo de pacientes glaucomatosos lo constituyeron sujetos con cifras de PIO > 21 mmHg o en tratamiento antihipertensivo, patrón de afectación glaucomatoso en la perimetría automatizada y alteraciones en la OCT de papila.

A todos los pacientes se les realizó una exploración oftalmológica completa, incluyendo las pruebas de diagnóstico estructural a estudio: Spectral Domain OCT (SD-OCT) Heidelberg's Spectralis, protocolo de análisis papilar y macular. Para determinar la capacidad de discriminar la existencia o no de daño glaucomatoso, de cada una de las variables estudiadas fue analizada su curva ROC (Receiver Operating Characteristics), y calculada su cifra de área bajo la curva (AUC).

La segmentación macular fue realizada de manera automática utilizando un nuevo software de segmentación macular del dispositivo Heidelberg's Spectralis OCT obteniendo medidas de ocho capas. El software proporciona mapas de grosor en nueve sectores maculares.

Resultados: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos en el grosor de las capas más internas de la retina: capa de fibras nerviosas macular (mRFNL), capa de células ganglionares (GCL) y capa plexiforme interna (Plex Int). Solo dos parámetros mRFNL pudieron discriminar entre HTO y controles: sector inferior externo AUC 0,641 y sector inferior interno AUC 0,676. En la comparación de controles y pacientes con glaucoma incipiente los sectores superiores, inferiores y nasal externo de mRFNL, los

sectores nasal interno, temporal, superiores e inferiores de RCG y Plex Int mostraron diferencias significativas. Las mejores AUC para el diagnóstico de glaucoma incipiente fueron 0.84 para el sector inferior externo de mRFNL, 0.83 para el sector temporal externo de GCL, 0.86 para el sector temporal externo de Plex Int. No se encontraron diferencias entre los grupos en el análisis de las capas externas de la retina.

Conclusiones: El software de segmentación macular automática de Heidelberg's Spectralis OCT aporta un nuevo instrumento para el diagnóstico y seguimiento de pacientes hipertensos oculares y con glaucoma.

ABSTRACT

Introduction: Glaucoma is still one of most important cause of blindness worldwide. Its multifactorial etiology leads to a progressive loss of retinal ganglion cells and a reduction in the visual field. The efforts made to the early detection of glaucomatous disease have led to the development of new structural devices.

This study was designed to analyse the morphological features and diagnostic ability of eight macular retinal layers using a new automatic segmentation software Heidelberg's Spectralis Optical Coherence Tomography (OCT) in healthy, ocular hypertensive and primary open angle glaucoma patients.

Material and methods: A single-center, cross-sectional, non-interventional study was performed, including a total of 203 eyes from 203 patients, classified into three diagnostic groups: 66 controls, 63 ocular hypertensive patients, 32 early glaucoma patients and 28 moderate glaucoma patients and 14 advanced glaucoma patients.

Those patients presenting any retinal disease were excluded. The subjects considered normal were characterized by having intraocular pressure values ≤ 21 mmHg and no signs of glaucomatous optic neuropathy. HTO patients were defined as IOP > 21 mmHg, automated perimetry compatible with normality, and OCT defects . The group of glaucomatous patients were subjects with IOP

> 21 mmHg or antihypertensive treatment, glaucomatous involvement pattern in automated perimetry and OCT defects.

All patients underwent a complete ophthalmic examination, including the structural diagnostic tests under study: Spectral Domain (SD) OCT Heidelberg's Spectralis peripapillary and macular analysis protocol. In order to determine the ability to discriminate the existence or not of glaucomatous damage, the receiver operating characteristics curve (ROC curve) and its area value under the curve (AUC).

Macular segmentation of the retinal layers was automatically performed using the new segmentation Heidelberg's Spectralis OCT software providing measurements for eight retinal layers. The software provides macular thickness maps divided into nine subfields.

Results: Statistically significant differences in inner layers' was found between all 4 four groups: macular retinal nerve fiber layer (mRFNL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (Plex Int). Only two parameters of mRFNL analysis could discriminate between OHT and controls: outer inferior sector AUC 0,641 and inner inferior sector AUC 0,676. When comparing controls and early glaucoma patients, superior and inferior, and outer nasal sectors of mRFNL; nasal inner, temporal, superior and inferior sectors of GCL and Plex Int were significantly different. Best areas under the ROC curves for early glaucoma diagnosis were 0.84 for mRFNL outer inferior sector, 0.83 for GCL outer

temporal sector, 0.86 for Plex Int outer temporal sector. No differences were found between groups when considering outer retinal layers

Conclusion: The automated segmentation software from Heidelberg's Spectralis OCT provides a new diagnostic tool for the diagnosis and follow-up of ocular hypertensive and glaucoma patients.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN DE GLAUCOMA

Clásicamente, el glaucoma ha sido definido como una neuropatía óptica progresiva e irreversible que produce un adelgazamiento en el rodete neuroretiniano y un daño en el campo visual (CV). De todos los factores etiológicos que intervienen en el glaucoma el más estudiado es el aumento de la presión intraocular (PIO). (1)

La neuropatía óptica de origen glaucomatoso comprende un grupo de enfermedades cuyo nexo común es una pérdida adquirida de las células ganglionares (CG) de la retina y sus axones. Esto produce un aumento de la excavación del nervio óptico y daños irreversibles en el CV cuando la pérdida de CG es significativa.

Estudios más recientes han demostrado que las alteraciones estructurales pueden preceder al daño funcional, por lo que actualmente es posible realizar el diagnóstico de glaucoma aún en ausencia de defectos en el CV.(2)

2. EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que en 2020 existirán en el mundo 79.6 millones de afectados, de los cuales el 74% por ciento tendrán glaucoma de ángulo abierto. Se postula que a nivel mundial en 2020 más de 10 millones de personas tendrán ceguera bilateral producida por enfermedad glaucomatosa.(3)

Las mujeres suponen el 55% de los glaucomas de ángulo abierto, el 70% de los glaucomas de ángulo estrecho y el 59% de todos los pacientes diagnosticados de glaucoma.(3)

Trabajos epidemiológicos realizados sobre la prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto, el más frecuente en la raza caucásica, obtienen como resultado un porcentaje entre 1 y el 2 %. (4)(5)(6)

En España, el estudio realizado por el Dr. Antón et al. en una población de Segovia obtuvo una prevalencia del 2.1%, con una incidencia mayor en hombres (2.4%) que en mujeres (1.7%). La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, se estima que en la década de los 70 la incidencia está entre 3 y 8 veces más alta que en la década de los 40. (7)

Ante los datos expuestos anteriormente se deduce que el glaucoma supone una enfermedad con un elevado impacto socio-económico.

3. CLASIFICACIÓN

La clasificación de la enfermedad glaucomatosa puede realizarse de diversas maneras. Una de ella es atendiendo a la conformación del ángulo iridocorneal. En esta clasificación distinguiremos dos tipos: glaucomas de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado.

Otra manera de clasificar los glaucomas es considerando la presencia o no de patología ocular o sistémica asociada al glaucoma. En base a este criterio, tendremos los glaucomas clasificados como primarios, aquellos en los que no existe una causa ocular o sistémica directamente relacionada con la aparición del mismo y glaucomas secundarios a otras enfermedades o alteraciones oculares o sistémicas.

En la publicación de la 4ª Edición de “Guías de Clasificación y Terminología de la Sociedad Europea de Glaucoma” se establecen cinco subgrupos a la hora de clasificar los glaucomas, que son los siguientes: (8)

- Glaucoma congénito o de la infancia.
- Glaucoma primario de ángulo abierto.
- Glaucomas secundarios de ángulo abierto.
- Glaucoma primario de ángulo cerrado.
- Glaucomas secundarios de ángulo cerrado.

Definiremos a continuación aquellos que son de interés en este trabajo.

3.1. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

Se denomina glaucoma primario de ángulo abierto a aquel que se presenta en ausencia de causas secundarias. A día de hoy no se conoce la etiología del mismo. Se piensa que pueden existir múltiples factores genéticos y la influencia de comorbilidades.

3.1.1. Glaucoma primario de ángulo abierto.

Por definición, el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) se puede considerar como una neuropatía óptica anterior crónica, progresiva, que se acompaña por una característica atrofia de la papila del nervio óptico y una pérdida del campo visual, en ausencia de causas oculares o sistémicas que favorezcan el desarrollo del mismo. En este grupo la PIO está elevada (> 21 mmHg).

Los mecanismos por los cuales el aumento de la PIO resulta en un daño del nervio óptico no se conocen en su totalidad. Existen distintas teorías, se ha postulado que el daño viene mediado por un mecanismo compresivo directo que podría producir deformaciones en la lamina cribosa y muerte de las fibras nerviosas, también se piensa que puede haber un componente vascular que produzca alteraciones isquémicas de la papila del nervio óptico que reducen la perfusión del mismo. Una de estas dos teorías o una combinación de ellas y más factores podrían ser la causa de la neuropatía óptica glaucomatosa.(9)

3.1.2. Sospechoso de glaucoma primario de ángulo abierto

En estos casos no se puede hablar de glaucoma propiamente dicho, pero sí de una predisposición a padecerlo en el futuro. Definido por una alteración en al menos uno de estos tres parámetros : campo visual y/o un nervio óptico y/o capa de fibras nerviosas. La PIO puede ser normal o estar aumentada.

3.1.3. Hipertensión ocular (HTO)

Hasta la fecha, los pacientes que denominamos como hipertensos oculares son aquellos que presentan un aumento de la PIO por encima de 21 mmHg en ausencia de daño estructural demostrado (capa de fibras, aspecto del nervio óptico...) y ausencia de daño funcional (campos visuales normales). Este subgrupo de pacientes presentan un riesgo aumentado de presentar GPAA.(10)

4. FACTORES DE RIESGO DEL GLAUCOMA

Son varios los factores de riesgo que influyen en el desarrollo del glaucoma crónico simple de ángulo abierto. Algunos de ellos son también factores pronósticos que están estadísticamente relacionados con la progresión de glaucomas ya establecidos.

4. 1. FACTORES DEMOGRÁFICOS:

4.1.1. Edad

Existe un consenso en los estudios publicados en la afirmación de que tanto la incidencia como la prevalencia del GPAA aumentan con la edad. Se han reportado datos de una prevalencia de 0.1% en pacientes entre 40-49 años y prevalencia de 9.7% en pacientes entre 80-89 años.(11) Por cada aumento de 10 años, se ha establecido una odds ratio de 2,05 en la población Europea, de 1,61 en la población africana y 1,61 en la población Asiática.(12) La edad también parece ser un factor de riesgo para la conversión de hipertensos oculares a GPAA.(13)

4.1.2. Raza

La prevalencia del GPAA es mucho mayor en la población afroamericanos y afrocaribeños, de hasta cuatro veces más que en la población caucásica.(14) En latinos, hay una prevalencia mayor que en población caucásica pero menor que en afrocaribeños. Al contrario de lo que ocurre en otros grupos, estudios apuntan que, en la población asiática, parece existir una correlación negativa entre la edad y la tensión intraocular, por lo que en estos países es más frecuente el glaucoma normotensivo.(15)

4.1.3. Sexo

Los datos respecto a la relación entre el sexo y la propensión a sufrir glaucoma son muy diversos. Algunos estudios indican que no existen diferencias entre ambos sexos(14), otros hablan de una mayor frecuencia en hombres(16) y otros de una mayor frecuencia en mujeres.(17)

4.2. FACTORES OCULARES

4.2.1. Presión intraocular

El factor de la PIO elevada es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de GPAA y el único “modificable” a día de hoy.(18)

La distribución de la PIO en la población sana se comporta como una campana de Gauss asimétrica desplazada levemente hacia los valores más elevados. Se considera que la PIO estadísticamente normal varía de 9 a 21 mmHg (media: 15.50 ± 2.57 mmHg).(19)

4.2.2. Miopía

Un metaanálisis publicado en 2011 en la revista Ophtalmology concluía que en pacientes con baja miopía (hasta -3 dioptrías) el riesgo de glaucoma respecto a la población no miope era 1.65 veces superior, mientras que en los sujetos con alta miopía (más de -3 dioptrías) el riesgo es de 2.46 veces superior.(20)

4.2.3 Grosor corneal central (GCC)

Se piensa que córneas finas son un factor de riesgo para la aparición y el desarrollo de GPAA. En los casos con córneas finas, la PIO medida con tonometría de aplanación de Goldmann, resulta infraestimada. En el Ocular Hypertension Treatment Study, el riesgo aumentado en relación a las córneas delgadas no se explica exclusivamente por la infraestimación de la PIO, sino que las córneas delgadas podrían ser un marcador para un aumento de susceptibilidad del nervio óptico.(21)

4.3. FACTORES EXTRAOCULARES

4.3.1. Enfermedades sistémicas

Un estudio realizado en Taiwan en 76673 personas concluyó que el 50.5% de los pacientes diagnosticados de glaucoma tenían hipertensión, el 30.5% diabetes, el 30.2% presentaba hiperlipidemia. Se encontró una prevalencia de 28 de 31 comorbilidades mucho mayor entre los pacientes con glaucoma que en el grupo control tras ajustar por edad, sexo y nivel socioeconómico.(22)

La odds ratio ajustada fue superior a 1.5 para factores de riesgo como la hipertensión, la hiperlipidemia, el lupus sistémico eritematoso, la diabetes, el

hipotiroidismo, las alteraciones electrolíticas, la depresión y la psicosis entre otros.(22)

4.3.2. Historia familiar y genética

Diversas publicaciones estiman un riesgo de padecer glaucoma en familiares de primer grado de sujetos con glaucoma entre 4 y 9 veces mayor.(23)·(24)

Se han identificado numerosos marcadores genéticos del GPAA y otros glaucomas secundarios. Múltiples loci han sido implicados en la patogenia del como el MYOC/TIGR del cromosoma 1q, el LMX1B, el PITX2 (relacionado con el Síndrome de Axenfeld-Rieger), CYP1B1, etc. Se han conseguido identificar tres genes: la Miocilina, la Optineurina y el WDR3.(25),(26),(27),(28)

5. FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA

El glaucoma primario de ángulo abierto es una neuropatía óptica progresiva que se caracteriza por cambios morfológicos sobre las células ganglionares que resultan en la pérdida de las mismas y sus axones.(29)

La etiología del GPAA aún no es bien conocida. Se postula que se trata de una neuropatía óptica en la que el nervio óptico sufre un daño. Este daño, se piensa, que puede ser derivado de los efectos mecánicos de la presión intraocular. (30) Sin embargo, también se ha encontrado daño estructural en la malla trabecular, en el trabéculo yuxtacanalicular (31) y posiblemente un factor isquémico del nervio óptico.(22)

El humor acuoso se produce en los procesos ciliares. Este realiza su recorrido para salir a través de la malla trabecular, entra en el canal de Schlemm y abandona el ojo a través del sistema venoso por el plexo de canales colectores. El coeficiente de salida normal del humor acuoso tiene un valor de $0,28 \pm 0,5$ mL/min, este coeficiente, que disminuye con la edad, también está disminuido en personas diagnosticadas de glaucoma.(32)

El principal punto de resistencia al flujo del humor acuoso es el trabéculo yuxtacanalicular. Se piensa que en los pacientes con GPAA existe una incapacidad del trabéculo yuxtacanalicular para permitir el paso de sustancias desde la cámara anterior hacia el canal de Schlemm.(33) También se añaden procesos propios del envejecimiento fisiológico en el trabeculum, que incluyen

la pérdida de las células trabeculares, la compactación de las lamelas trabeculares uveales y corneoesclerales con engrosamiento de las membranas basales, el engrosamiento de las placas de material de desecho, el cierre de los espacios trabeculares, así como cambios de la matriz extracelular. Todos estos cambios podrían contribuir a una disminución de filtración del humor acuoso y por lo tanto a un aumento de la presión intraocular. (34)

Tradicionalmente, se han investigado dos teorías de daño al nervio óptico: mecánica y vascular. A día de hoy, se piensa que otros factores podrían jugar un papel importante en la neuropatía óptica glaucomatosa, como son los factores genéticos, inmunológicos y bioquímicos.

En el año 1991 Quiley y Addiks (35) definieron la teoría mecánica del glaucoma. Esta teoría sostiene que el aumento de la presión intraocular produce un fenómeno de deflexión mecánica de la lámina cribosa que comprime los axones de las fibras nerviosas a su paso por las misma, lo cual produciría una alteración en el flujo axoplásmico en ambas direcciones.(36)

La dirección del flujo axoplásmico, tiene dos vías: una rápida que se produce desde la retina hacia el cuerpo geniculado externo, y una lenta desde el cuerpo geniculado externo a la retina. La vía lenta tiene especial importancia, ya que a través de la misma llegan las neurotrofinas desde el cuerpo geniculado lateral y sistema nervioso central hasta las células ganglionares de la retina. Algunas de estas neurotrofinas son el factor neurotrófico derivado del cerebro, el factor de crecimiento básico fibroblástico, neurotrofina 3 y neurotrofinas 4 y 5. Cuando

se produce una interrupción de esta vía se activan los procesos de apoptosis celular y finalmente se produce la muerte de las células ganglionares. (36)

La teoría vasogénica (37) se basa en que la pérdida de las células ganglionares ocurre como consecuencia de una isquemia vascular. El aumento de la PIO o la reducción de la perfusión de las arterias ciliares posteriores producirían fenómenos isquémicos que activarían la apoptosis y final muerte de las células ganglionares.

Dentro de la teoría vascular, se plantea otra hipótesis. En ella se postula que una vascularización comprometida produce acumulación de excitotoxinas, como el glutamato, (38) causando toxicidad y muerte celular. Una fase de isquemia seguida de restauración del suplemento sanguíneo normal (como ocurre en la hipoperfusión nocturna o postural) puede causar daño en las células ganglionares retinianas por la producción de radicales libres.

El flujo sanguíneo del nervio óptico se regula a través de los siguientes factores: la presión del flujo sanguíneo, la resistencia al flujo sanguíneo, la viscosidad de la sangre y la presión intraocular. La modificación de estos factores, como cuando se produce una excesiva reducción de la presión arterial o un incremento de la presión intraocular, conducen a una disminución en la presión de perfusión sanguínea de la cabeza del nervio óptico.(39)

Otros de los factores que puede alterarse es la resistencia al flujo vascular. Esta se puede incrementar por fallos de autorregulación, disfunción autonómica o alteraciones endoteliales. En sujetos con glaucoma, se ha descrito que existe

una mayor frecuencia de defectos de autorregulación vascular o la existencia de una circulación vasoespástica. También pueden afectar los fenómenos de vasoespasmo producidos intermitentemente por el frío, el estrés y el tabaco, los cuales pueden interferir con la autorregulación de la circulación sanguínea de la retina y el nervio óptico.(39)

6. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA MÁCULA

6.1. ANATOMÍA DE LA MÁCULA (40)

Anatómicamente, la mácula lútea o mancha amarilla se define como la porción de la retina posterior que contiene pigmento xantófilo (amarillo). Los carotenoides como la luteína y la ceaxantina, se acumulan dentro de la mácula central y dan lugar al color amarillo. (41)

Histológicamente, la mácula está centrada verticalmente entre las arcadas vasculares temporales y mide 5-6 mm de diámetro.

La fovea anatómica es la porción central de 1,5 mm de diámetro de la mácula. Tiene un color más oscuro que el resto de la retina debido a la gran densidad de pigmento contenido en el epitelio pigmentario de la retina. Por sus características anatómicas está especializada para la elevada agudeza espacial y la visión del color. (42)

Dentro de la fovea hay una zona que carece de vasos sanguíneos retinianos y se denomina zona avascular de la fovea.

En el centro de la fovea se sitúa una depresión llamada foveola, es una región de 0,35 mm de diámetro con una gran densidad en conos altamente especializados. Esta es el área que presenta una mayor agudeza visual y los conos se encuentran completamente verticalizados y alineados con la luz que entra dentro del ojo.

Alrededor de la fóvea, en un anillo de 0,5 mm de diámetro, se encuentra una zona denominada zona parafoveal, en la que la capa de células ganglionares, la nuclear interna y la plexiforme externa tienen el máximo grosor debido al desplazamiento de las células de las capas internas de la retina en la foveola.

6. 2. HISTOLOGÍA DE LA MÁCULA (40)

Clásicamente, la retina se divide en diez capas (Figura 1):

- Capa limitante interna
- Capa de fibras nerviosas macular (mRFNL): contiene los axones de las células ganglionares.
- Capa de células ganglionares (GCL): formada por los somas de las células ganglionares aunque contiene también astrocitos, células amacrinas, células endoteliales y pericitos.
- Capa plexiforme interna (Plex Int): compuesta por la sinapsis de las células bipolares, ganglionares y amacrinas.
- Capa nuclear interna (Nuclar Int): se trata de una capa en la que se encuentran los cuerpos de las células bipolares, horizontales, amacrinas y el núcleo de las células de Müller.
- Capa plexiforme externa (Plex Ext): en esta capa se encuentran los puntos de sinapsis entre los fotorreceptores, las células bipolares y horizontales.
- Capa nuclear externa (Nuclear Ext): alberga los cuerpos de los fotorreceptores, conos y bastones.

- Capa limitante externa: contiene los complejos de unión entre las membranas de las células de Müller y los segmentos internos de los fotorreceptores.
- Capa de fotorreceptores (FotoRc): formada tan solo por los segmentos externos de los fotorreceptores, que contienen los discos de pigmentos visuales en su interior
- Capa de Epitelio pigmentario (EPR): se trata de una capa unicelular que contiene gránulos de melanina.

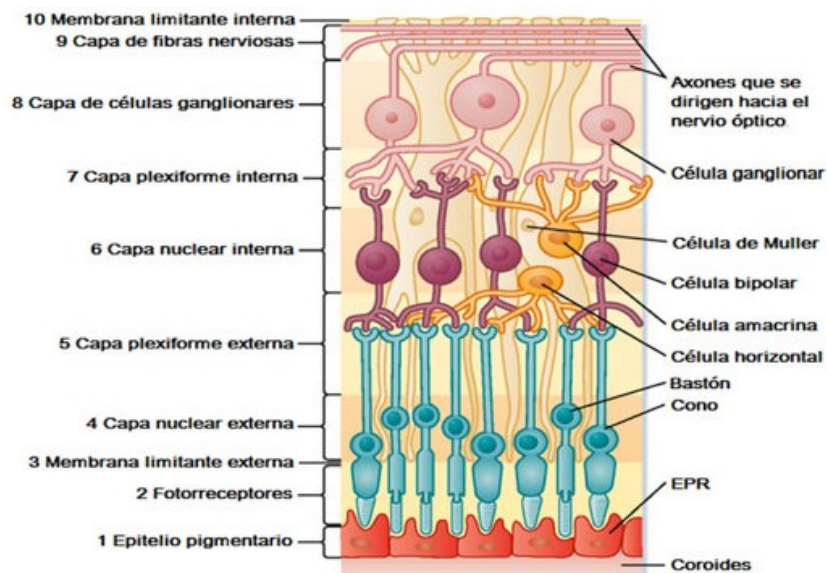


Figura 1. Capas de la retina.

7. CÉLULAS GANGLIONARES

En la actualidad, en la mayoría de publicaciones se acepta que el glaucoma afecta al llamado complejo de células ganglionares, (43) que se define como la suma de las capas más internas de la retina: mRFNL formada por los axones, GCL formada por los somas o cuerpos celulares y Plex Int constituida por las dendritas.

En la retina hay más de 1 millón de células ganglionares y aproximadamente un 50% de ellas se encuentran a 4.5mm alrededor de la fóvea, es decir, en la mácula, existiendo apenas variabilidad en dicha población en el área parafoveal, en contraste con la variabilidad en el resto de la retina y como consecuencia en los axones de la región peripapilar.

Cada célula ganglionar proyecta un solo axón en dirección al nervio óptico, formando lo que se conoce como la capa de fibras peripapilar.

Estos axones convergen en la papila con un patrón organizado.(44)(45) Los axones procedentes de la zona nasal, superior e inferior siguen un trayecto recto hacia la papila, mientras que los axones procedentes de la zona temporal describen un curso arqueado alrededor de la región macular que resulta en un rafe horizontal temporal a la mácula(Figura 2).(46) La topografía del grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilar (RFNL), también llamada fibras del nervio óptico (FNO), refleja la configuración de la anchura del anillo neuroretiniano. La anchura del anillo neuroretiniano sigue la conocida regla ISNT, más ancho en la zona inferior y progresivamente más estrecho superior, nasal y finalmente la zona más adelgazada es la temporal.

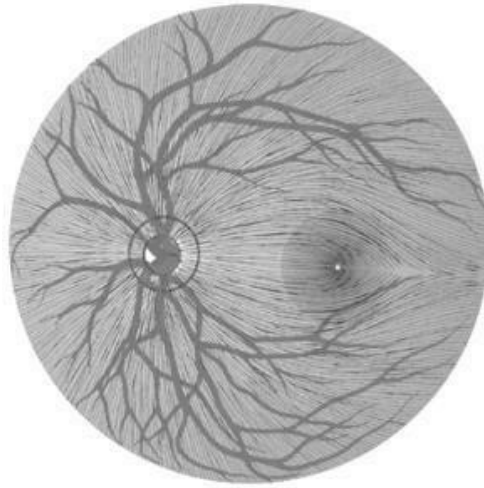


Figura 2. Esquema de las fibras nerviosas de la retina y nervio óptico.

Existen dos grandes grupos de células ganglionares retinianas(47)(48)(49):

-El mayoritario, constituido por las células P. Son células de menor tamaño, que proyectan hacia las capas parvocelulares del núcleo geniculado. Se caracterizan por tener axones de diámetro más pequeño y menor velocidad de conducción nerviosa. Estas células responden a frecuencias espaciales altas y frecuencias temporales bajas.

-Las células M, células de mayor tamaño, proyectan hacia las capas magnocelulares del núcleo geniculado. Se caracterizan por tener axones de mayor diámetro y velocidad de conducción. Estas células responden a frecuencias espaciales bajas y frecuencias temporales altas.(50) Se piensa que las células ganglionares magnocelulares se afectan precozmente en el glaucoma.(51) Estas células se encuentran ubicadas en una mayor proporción en los polos inferior y superior de la papila óptica, que son precisamente las localizaciones más rápidas y precozmente dañadas en pacientes con glaucoma (conduciendo a la verticalización de la excavación).

Ambos tipos de vías llegan al tálamo, pero llevan información diferente. En el tálamo inervan de una manera ordenada pero separadamente las distintas capas que se estructuran en el núcleo geniculado lateral. En es núcleo se pueden distinguir dos tipos de capas, unas que reciben exclusivamente axones de las células ganglionares M, capas magnocelulares, y las otras que reciben de las células P, capas parvocelulares (Figura 3).(52)

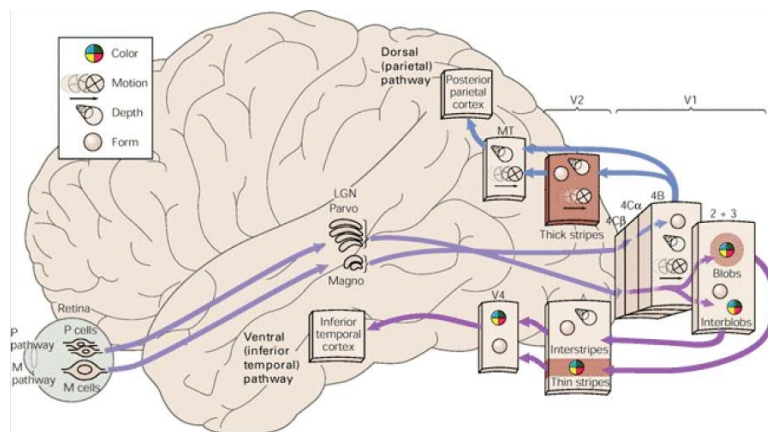


Figura 3. Esquema de la vía ventral y dorsal.

1) Vía Ventral o Parvocelular o Temporal Inferior. Procesa la información procedente de las células P del núcleo geniculado lateral. Comprende regiones que procesan el color y regiones que procesan la forma. En definitiva, nos proporciona información de “qué” vemos.

2) Vía Dorsal o Magnocelular o Parietal Posterior. Procesa la información procedente de la células M del núcleo geniculado lateral. Procesan información de la profundidad y el movimiento. Podemos decir que nos informa de “dónde” vemos lo que vemos.

8. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

8.1. TONOMETRÍA

La PIO es el factor de riesgo más estudiado. La reducción de la misma es en lo que se enfocan la mayoría de nuestra acciones de tratamiento hasta el momento, por ello, conocer la PIO en cada caso es muy importante tanto para el diagnóstico, como para las metas terapéuticas a alcanzar y el seguimiento de nuestros pacientes.

Es importante conocer la PIO basal de la que partimos ya que las mayoría de las guías de tratamiento se basan en reducciones porcentuales de la misma.

Existen dos tipos de tonometría: tonometría de aplanación (la que se ha utilizado en este trabajo) y tonometría de indentación.

8.1.1. Tonómetro Perkins

En este trabajo es el tonómetro utilizado. El tonómetro de Perkins (Figura 4) es un tonómetro de aplanación. Podría definirse como un tonómetro de Goldmann portátil, es decir, podemos realizar la tonometría sin necesidad de lámpara de hendidura. Es un instrumento muy útil si se necesita explorar a un paciente que no se puede examinar en la lámpara de hendidura por dificultades de movilidad, en caso de pacientes encamados o en quirófano.



Figura 4. Tonómetro Perkins.

Aunque siempre se habla de que el gold-estándar es la tonometría Goldmann, la exactitud de las medidas realizadas con el tonómetro Perkins es prácticamente equiparable a la tonometría de Goldmann.(53)

8.2. PAQUIMETRÍA

Cuando se analizan estudios publicados en el ámbito de glaucoma en los que se habla de paquimetría corneal, el término al que se hace referencia en la gran mayoría de ellos es al grosor central corneal (GCC).



Figura 5. Paquímetro ultrasónico.

Se ha demostrado que grosores elevados o disminuidos corneales crean un factor de confusión al alterar las medidas de PIO de la mayoría de los tonómetros que se emplean en la práctica clínica.(54)

Otros estudios han demostrado que GCC representa por sí mismo un factor para la “protección” a desarrollar glaucoma o para la progresión del mismo.(55)

Publicaciones recientes como la llevada a cabo por el Dr. Sáenz Francés San Baldomero et al.(56), han estudiado que la influencia del grosor corneal sobre la medida de la PIO no depende solo del grosor central, sino de otras zonas

corneales cuyo espesor y características estructurales puede determinar también variaciones en la medida de la tensión ocular.

8.3. GONIOSCOPIA

Se entiende como gonioscopia a la exploración biomicroscópica de las estructuras situadas en el ángulo irido-corneal, donde se encuentran diversas estructuras, entre ellas el trabeculum, el lugar por el que el humor acuoso drena al canal de Schlemm.

De las distintas maneras de clasificar los diferentes tipos de glaucoma, existe una gran clasificación ampliamente extendida y que divide los glaucomas en dos grandes grupos atendiendo a la morfología del ángulo irido-corneal: glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado.

Clasificación del ángulo iridocorneal

La más empleada es la creada por Shaffer.(57) Esta clasificación se basa en la visualización de las estructuras angulares como medida indirecta de la amplitud angular.

Para una correcta interpretación del ángulo iridocorneal es importante intentar evitar presionar la lente contra la córnea para no modificar la amplitud del ángulo.

Una vez que la lente se encuentra posicionada sobre el ojo analizamos las estructuras visibles en el ángulo irido-corneal. Dependiendo de las estructuras que podamos visualizar mediante la gonioscopia indirecta podemos definir la amplitud angular.

El sistema Shaffer (Figura 6) establece los siguientes grados(58) en función con la descripción anatómica encontrada:

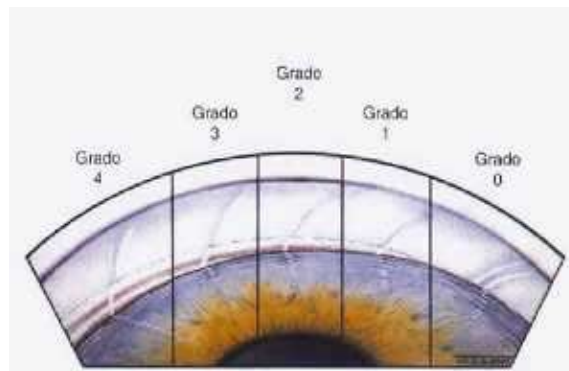


Figura 6. Esquema sistema Shaffer.

-Grado 4 (35-45 grados). Ángulo máximo, característico de la miopía y la afaquia, en el cual el cuerpo ciliar puede visualizarse con facilidad.

-Grado 3 (25-35 grados). Ángulo abierto en el cual se identifica como mínimo el espolón escleral.

-Grado 2 (20 grados). Ángulo moderadamente estrecho en el cual solo se identifica la trabécula. El cierre del ángulo es posible pero poco probable.

-Grado 1 (10 grados). Ángulo muy estrecho en el cual se identifica la línea de Schwalbe y en algunos casos la parte superior de la trabécula. El cierre del ángulo no es inevitable aunque el riesgo es alto.

-Grado 0 (0 grados). No se pueden identificar estructuras angulares. Este ángulo presenta el mayor peligro de cierre.

8.4. ESTUDIO ESTEREOSCÓPICO DEL NERVIO ÓPTICO

Es habitual que se emplee el término nervio óptico para referirnos a la papila o disco óptico, la cual representa la superficie visible de la porción intraocular del nervio óptico en el examen funduscópico.

La neuropatía glaucomatosa produce alteraciones anatómicas tanto en la papila como en la región peripapilar.

El estudio estereoscópico del nervio óptico es el examen más básico y fundamental para el diagnóstico y seguimiento de glaucoma. Para examinarlo con mayor detalle se emplea la lámpara de hendidura y el uso de una lente de magnificación o por medios de fotografías, que se presentan muy útiles para la valoración de progresión del glaucoma.

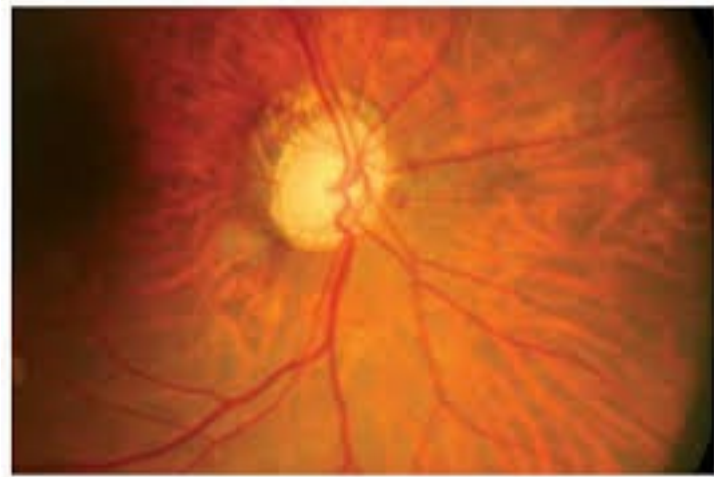


Figura 7. Fotografía del nervio óptico.

Región intrapapilar (59):

Anillo neuro-retiniano (ANR): Es el rodete de tejido comprendido entre el anillo escleral de Elschnig y el comienzo de la excavación papilar. Engloba el conjunto de fibras nerviosas extendidas por toda retina (son los axones de las células ganglionares), también comprende vasos sanguíneos, tejido conectivo y glía de sostén, fundamentalmente astrocitos. El ANR es más plano y pálido en su región temporal y más elevado y rosado en su porción nasal. Esto se debe a la distinta inclinación y compactación de las fibras nerviosas en dichas zonas.

Excavación: Se denomina excavación, a la porción libre de fibras nerviosas situada en la zona central de la papila, por dentro del ANR, se presenta como un área más pálida debido a la ausencia de tejido en esta zona. En ocasiones, es posible visualizar la lámina cribosa(60) en el fondo de la misma.

Anillo escleral de Elschnig: Se llama anillo escleral de Elschnig a la zona de transición escleral entre la lámina cribosa y la esclera. Separa la pars intrapapilar de la peripapilar. Es visible generalmente como una línea pálida, ligeramente nacarada, bordeando el sector temporal del ANR. En condiciones normales, es menos visible en los sectores temporal inferior o superior y en la región nasal

Región peripapilar

En la zona que rodea a la papila del nervio óptico llamada región peripapilar, es frecuente encontrar un grado variable de atrofia, que se va haciendo más evidente con la edad. (61)

Atrofia alfa: Se denomina atrofia peripapilar tipo alfa a los cambios atróficos o pigmentarios que suceden inmediatamente adyacentes al anillo escleral. Es muy frecuente verlos en sujetos normales.

Atrofia beta: Cuando la atrofia peripapilar es completa, es decir de retina y coroides, lo que hace que pueda visualizarse la membrana de Bruch, se observa por dentro de las zonas alfa, y se ha denominado atrofia peripapilar tipo beta.

Al contrario que la atrofia peripapilar tipo alfa, este tipo de atrofia no es frecuente encontrarla en sujetos normales, excepto en aquellos que presentan

configuraciones papilares miopías, donde las zonas beta sí son habituales. La aparición de atrofia peripapilar tipo beta obliga a descartar enfermedad glaucomatosa, ya que en el glaucoma, las atrofas beta son más frecuentes que en la población normal. También algunos estudios han concluido que la presencia de la atrofia peripapilar tipo beta en papilas glaucomatosas se asocia con mayor riesgo de progresión.(62)

Tamaño de la papila

Existe una variabilidad en el tamaño de la papila óptica. El tamaño de la papila del nervio óptico en personas de raza blanca es menor que en personas de raza asiática y menor que en personas de raza negra(63).

Según un estudio observacional realizado en Baltimore en 4877 pacientes, el tamaño medio de los discos en pacientes de raza negra es de 2.94 mm^2 y en pacientes de raza blanca 2.63 mm^2 (64). El Dr. Antón et al(65) publicaron otro estudio observacional transversal, en el contexto de una campaña de detección de glaucoma en un centro de atención primaria de Barcelona, donde encontraron áreas de disco de un tamaño de $2.14 \pm 0.52 \text{ mm}^2$.

Las papilas grandes muestran excavaciones grandes, ya que las fibras nerviosas disponen de mayor extensión para repartirse desde la periferia hacia el centro del disco. Por lo que en caso de macropapilas, pueden presentar excavaciones papilares aumentadas, y en muchas ocasiones es posible

visualizar un área central de lámina cribosa visible sin que sea esta condición patológica. Al contrario ocurre en las micropapilas, donde en muchas ocasiones no se aprecia excavación papilar, ya que las fibras están muy juntas entre sí y rellenan todo el área papilar.

8.5 CAMPO VISUAL

Para el estudio del daño funcional que se produce en el glaucoma se emplea el campo visual. Traquiar (66), comparó el campo visual como una isla de visión en un mar de ceguera. La denominada isla de visión se extiende 60° hacia superior y nasal, 75° hacia inferior y 100° hacia temporal.

Podemos distinguir dos tipos de perimetría: (67)

Perimetría cinética: En este tipo de perimetría se emplea en la gran mayoría de casos el perímetro de Goldmann (Figura 8), también se ha descrito su realización con el perímetro Humphrey Field Analyzer (68). Este tipo de perimetría se basa en el empleo de un estímulo de intensidad constante que se muestra desde un punto de la periferia en una zona en la que el sujeto a examen no puede percibirlo y se mueve aproximadamente a una velocidad de 4° por segundo hacia el punto de fijación, deteniéndose en la zona que la persona examinada lo visualice. Este procedimiento se repite en los diferentes meridianos separados 15°, hasta completar finalmente los 360° del campo visual. Una vez finalizada la exploración, el examinador define una serie de

puntos que conecta entre sí, dibujando así un isóptero que se corresponde al estímulo utilizado.



Figura 8. Campímetro de Goldmann

Perimetría estática (Figura 9): es el tipo de perimetría que presenta estímulos de luminancia variable en la misma posición para obtener la sensibilidad umbral en cada punto del campo visual del paciente. A mayor número de puntos evaluados, mayor número de efectos serán encontrados y cuantificados. Aproximadamente tras el examen de 80 puntos el paciente reduce significativamente la precisión y consistencia de sus respuestas estímulos, produciéndose lo que se conoce como efecto fatiga. La perimetría automatizada convencional utiliza la perimetría estática en la evaluación del campo visual.

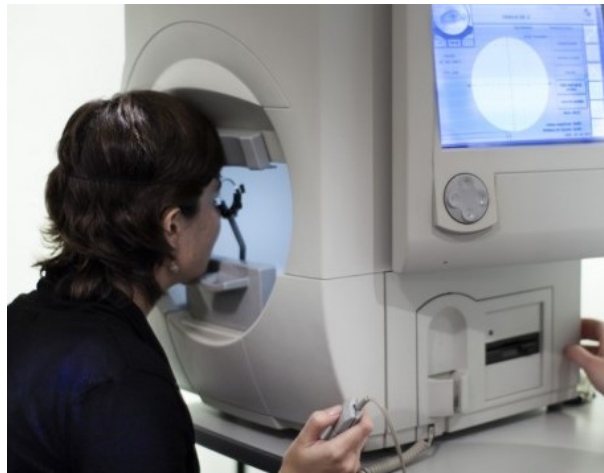


Figura 9. Campímetro estático.

8.6.DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL EN GLAUCOMA

Anteriormente, los únicos métodos de estudio para la evaluación de la cabeza del nervio óptico y la capa de fibras peripapilares eran la exploración de biomicroscopía y las fotografías. Estos métodos, que siguen siendo necesarios a día de hoy, presentan dos desventajas: la variabilidad interobservador y la dificultad para la valoración de cambios a lo largo del tiempo. Para evitar estas dificultades se han desarrollado varios instrumentos que aportan datos objetivos cuantitativos y reproducibles.

El desarrollo de la tecnología ha permitido la creación de instrumentos desarrollados para la valoración estructural. Son sistemas que permiten una valoración cuantitativa y cualitativa de la cabeza del nervio óptico, la capa de fibras peripapilares y las células ganglionares maculares de forma objetiva. Entre

ellos se encuentran: la tomografía confocal retiniana, la polarimetría láser y la tomografía de coherencia óptica.

8.6.1. Tomografía Confocal Retiniana (69)

El Heidelberg Retina Tomograph (HRT, Heidelberg Engineering, Germany) es un láser confocal de barrido, con capacidad para obtener y analizar imágenes tridimensionales (Figura 10).



Figura 10. Heidelberg Retina Tomograph (HRT), Heidelberg Engineering, Germany.

La principal aplicación clínica para el glaucoma de este instrumento es el

análisis cuantitativo de la cabeza del nervio óptico.

Su tecnología se basa en un sistema de láser confocal de barrido, un haz de láser enfocado en el fondo de ojo obteniendo y midiendo una luz reflejada de cada uno de los puntos analizados.

La imagen resultante es una sección óptica de un objeto tridimensional. A partir de una secuencia de secciones ópticas, obtenidas a diferentes profundidades, se obtienen las distintas capas de una imagen tridimensional. Este procedimiento se denomina tomografía láser de barrido.

El HRT puede realizar mediciones de la capa de fibras nerviosas peripapilares. El resultado es una imagen digital tridimensional que puede ser manipulada gracias a la gran variedad de técnicas digitales que permiten rotarla, inclinarla, adelgazarla, con la finalidad de realizar una correcta una comparación entre imágenes capturadas con anterioridad. Pequeñas alteraciones en la forma y tamaño de la excavación son más fáciles de detectar y facilitan la detección de progresión en la enfermedad.(70)

El tomógrafo retiniano de Heidelberg, además de los parámetros estereométricos de la cabeza del nervio óptico, aporta para el diagnóstico dos funciones: la regresión de Moorfields y el Glaucoma Probability Score (71)(72):

La regresión de Moorfields: realiza valoraciones de la papila a estudio comparando los valores del área del anillo con los parámetros de la base normativa del instrumento. Las papilas analizadas se clasifican en normales, sospechosas o patológicas en función de que los valores de anillo neuroretiniano del sujeto evaluado se encuentren dentro del intervalo de

confianza del 95%, por debajo del intervalo de confianza del 95% o por debajo del intervalo de confianza del 99,9% de la distribución de normalidad y los representa con un símbolo de color verde, amarillo o rojo respectivamente. Este análisis lo lleva a cabo de modo global y para cada uno de los seis sectores papilares (temporal, temporal-superior, nasal-superior, nasal, nasal-inferior y temporal-inferior).

El Glaucoma Probability Score: este parámetro aporta un valor de probabilidad de que una papila se ajuste a un modelo de glaucoma en función de su morfología papilar (profundidad y verticalidad de las paredes de la excavación) y de la retina peripapilar (perfil de la retina peripapilar horizontal y vertical).

8.6.2. Polarimetría Láser (73)(74)(75)

La polarimetría con láser de barrido (Scanning laser polarimetry) comercializada en la actualidad como GDx (Carl Zeiss Meditec Inc; Dublín, CA, USA) (Figura 11) aporta en sus resultados una serie de parámetros que realizan una valoración cuantitativa y objetiva del grosor de la RFNL de la región peripapilar.



Figura 11. GDx (Carl Zeiss Meditec Inc; Dublín, CA, USA).

Las medidas que aporta el instrumento GDx están basadas en la polarimetría láser, que consiste en el fenómeno de la birrefringencia. Este fenómeno se le atribuye a las fibras nerviosas de la retina. La birrefringencia se define como la propiedad de desdoblar un rayo de luz incidente en dos rayos perpendiculares entre sí que viajan a diferente velocidad creando un desfase relativo denominado retardo.

El instrumento consiste en un oftalmoscopio escáner confocal asociado a un polarímetro. La técnica empleada es un láser que se proyecta sobre la retina. Gracias a la propiedad de la birrefringencia de la capa de fibras nerviosas, el haz luminoso atravesará la capa de fibras nerviosas de la retina y se verá modificado su estado de polarización. El cambio de la polarización será proporcional al trayecto de la luz por el medio polarizante (espesor).

El desarrollo de los instrumentos GDx para intentar mejorar los fallos de medición hicieron que se desarrollara el GDx VCC (variable corneal compensator) (76) y por último el GDx denominado compensador corneal mejorado, que incrementa la relación señal/ruido y elimina los artefactos asociados con los patrones de retraso o retardo atípicos.(77)

8.6.3. Tomografía De Coherencia Óptica (OCT) (78)(79)

La revolución tecnológica ha permitido desarrollar aparatos para medir las alteraciones estructurales que la patología glaucomatosa causa en el nervio óptico, en la capa de fibras peripapilar y en el complejo ganglionar.

La OCT, introducida en 1991 por Huang (80) emplea una tecnología no invasiva, de alta resolución y no contacto para examinar con detalle las estructuras retinianas y del nervio óptico.

El modo en que funciona la OCT es similar a la ecografía, con la diferencia de que la OCT utiliza luz y la ecografía emplea ondas acústicas. Esta diferencia hace que la OCT tenga una resolución de imágenes muy superior a las ecográficas.

La OCT se basa en la interferometría de baja coherencia y por la que se diferencian distintas estructuras en función a su reflectividad y el tiempo en que

se produce la misma dependiendo del tipo las características del tejido sobre el que incida el haz de luz.

La OCT dirige un rayo de luz al tejido del que queremos obtener una imagen, mide el retraso en el eco de la luz al ser reflejada esta por las estructuras del tejido.

El instrumento proyecta, a través de una fibra óptica, un haz de luz de baja coherencia con una longitud de onda cercana al infrarrojo de 820 a 840 nm que incide sobre los tejidos oculares y se divide en varios haces de luz. Se emplea un haz de luz de una longitud de onda cercana al infrarrojo por su reducida absorción por los tejidos.

Este haz de luz coherente es dirigido hacia un espejo que lo divide en dos haces con idéntica longitud de onda: un haz de referencia y un haz de exploración.

El haz de exploración es dirigido hacia la retina y se reflejará con diferente retraso, según la distancia a la que se encuentra el elemento a estudio, el grosor y la diferente reflectividad de cada uno de los tejidos que la forman.

El haz de referencia se dirige desde el espejo divisorio hacia un espejo de referencia, que varía su posición en función del haz de exploración con la misión de igualar ambos haces.

Estos dos haces, que provienen uno de la retina y el otro del espejo de referencia, se reúnen y regresan a la fibra óptica de origen. Cuando ambos coinciden en el tiempo se produce el fenómeno de interferencia, captado en un detector fotosensible.

El detector mide la potencia de los haces de luz y por tanto los dos retrasos: el retraso sufrido por las ondas de exploración y el retraso inducido artificialmente por el espejo en el haz de referencia. El fenómeno de interferencia se detecta sólo cuando la longitud del camino recorrido por los haces de referencia y de exploración presentan el mismo retraso. La señal eléctrica obtenida es amplificada, filtrada, convertida a formato digital y almacenada en un ordenador, el cual codifica por colores, según la diferente reflectividad de los tejidos.

Unificando cada una de las distintas imágenes recibidas se obtiene una imagen en sentido axial (A-scan). El registro repetido de múltiples A-scan con la alineación de los mismos permite reconstruir una imagen bidimensional.(81)

La unión de múltiples A-scans desplazando nuestro haz sobre el tejido en línea recta crea un corte transversal (B-scan). Del mismo modo, la unión de múltiples B-scan en paralelo genera un cubo tridimensional en el que se encuentra toda la información de las imágenes obtenidas.

El análisis de la cabeza del nervio óptico se fundamenta en detectar la superficie anterior de la capa de fibras peripapilar y desde este punto y en

dirección posterior, se busca la zona de máximo cambio de reflectividad, lo cual coincide con la superficie del EPR. Esto se realiza en cada uno de los barridos lineales realizados en el protocolo de adquisición. (82)

Una vez el instrumento reconoce estas dos estructuras: la superficie anterior de la RFNL y el punto en el que finaliza la capa del EPR, tomando este último punto como referencia a partir del cual el aparato detecta y mide todas las estructuras anatómicas del disco óptico. La línea recta trazada entre los dos puntos de referencia de cada barrido radial representa el diámetro del disco.

Actualmente, existen dos tipos de tecnología de OCT: de dominio temporal o time domain, la primera en aparecer, y de dominio espectral, también llamado dominio Fourier, más reciente. (83)

La OCT de dominio temporal o time domain (TD-OCT) Stratus (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, California, EE.UU.) utiliza un láser de 800 nm para explorar un solo punto en un tiempo determinado (400 escáneres axiales por segundo) con una resolución de 10 μm , por lo que tarda un tiempo mayor en obtener la imagen seccional del tejido que atraviesa; con esta tecnología no es posible obtener una imagen tridimensional.

En cambio, en la OCT de dominio espectral o spectral domain (SD-OCT) los haces luminosos que regresan desde el tejido y desde el espejo de referencia se combinan en el detector, un espectrómetro resuelve las interferencias de las diferentes profundidades simultáneamente, usando una transformación

matemática de Fourier denominada la transformada de Fourier. La Transformada de Fourier, denominada así por Joseph Fourier, es una transformación matemática empleada para transformar señales entre el dominio de tiempo (o espacial) y el dominio de frecuencia.

Existen múltiples diferencias (84) que hacen que a día de hoy se haya abandonado prácticamente el uso del el dominio temporal frente al uso de la OCT de dominio espectral:

- Mayor resolución axial: La OCT de dominio espectral es capaz de alcanzar una resolución axial de en torno a 5 micras, esto conlleva que pueda obtenerse una mejor visualización de las estructuras y una mayor capacidad de detectar cambios muy pequeños.
- Mayor velocidad de adquisición de las imágenes: La OCT de dominio espectral permite entre 18.000 y 40.000 escaneos por segundo, en cambio la OCT de dominio temporal obtiene 400 escaneos por segundo.

Estas diferencias técnicas se traducen en una mejora de la calidad y velocidad en las imágenes adquiridas mediante OCT de dominio espectral con respecto a las de dominio temporal.

La OCT presenta una elevada reproducibilidad. Se ha comprobado que es muy elevada tanto en sujetos normales como glaucomatosos, aunque existe mayor variabilidad en estos últimos. Los cuadrantes nasal y temporal han demostrado

ser los menos reproducibles, mientras que el más reproducible suele ser el cuadrante inferior. El espesor medio también ha demostrado buena reproducibilidad.(85)(86)

La OCT empleada en este estudio que se presenta es el modelo SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany) utiliza tecnología de dominio espectral o también llamado Fourier. Esta tecnología se basa en la ventaja de ser capaz de captar distintos ecos luminosos con diferente retrasos de modo simultáneo, lo que permite obtener imágenes a más velocidad, minimizando los artefactos producidos por el movimiento del sujeto, con mayor resolución, permitiendo discernir entre las distintas capas con mucha más claridad y más reproducibles.

La SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany) (Figura 12) nos proporciona diferentes protocolos de estudio.(87)



Figura 12. SD-OCT Spectralis

Protocolos de estudio de la capa de fibras de nerviosas peripapilar RFNL

(88)

A día de hoy, la evaluación de la capa de fibras nerviosas peripapilar continua siendo el procedimiento más utilizado con la tecnología OCT para diagnóstico y seguimiento del glaucoma. El aparato incluye software de análisis y base normativa. Este protocolo realiza mediciones de la RFNL en una circunferencia de 3,46 mm de diámetro centrada de modo automático en la papila. Para evitar errores de medición derivados de cambio en la posición de la cabeza del sujeto analizado incorpora un sistema de alineamiento fóvea-disco (FoDi®), que representa el ángulo entre la fóvea y la apertura de la membrana de Bruch en relación con el eje horizontal del marco de la imagen.

Apertura de la membrana de Bruch (BMO) y grosor mínimo del anillo (89)

La apertura de la membrana de Bruch representa la apertura máxima a nivel de la papila óptica, a través de la cual los axones de las células ganglionares de la retina salen del ojo. Teniendo en cuenta que los vasos sanguíneos y los axones no pueden atravesar la membrana de Bruch, se considera el límite estructural apropiado del disco óptico. Lo anterior constituye una ventaja sobre tecnologías precedentes: fotografía del disco óptico (HRT) que definían el margen del disco como el borde interior del anillo escleral, conocido como anillo peripapilar de Elschnig. Sin embargo, la membrana de Bruch puede extenderse más allá del tejido límite de Elschnig o viceversa.

El parámetro de grosor mínimo del anillo basado en la apertura de la membrana de Bruch se define como la distancia menor entre cada punto de la BMO y la membrana limitante interna en cada B-scan.

Protocolo de estudio de la mácula

El desarrollo de la segmentación macular automática de cada una de las capas de la retina permite obtener valores de grosor en nueve sectores maculares definidos en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (Figura 13).

En la fecha en la que se realizó la adquisición de imágenes para este estudio que se presenta no existía una base normativa incluida en el aparato con la que poder establecer si los resultados obtenidos eran patológicos o no.

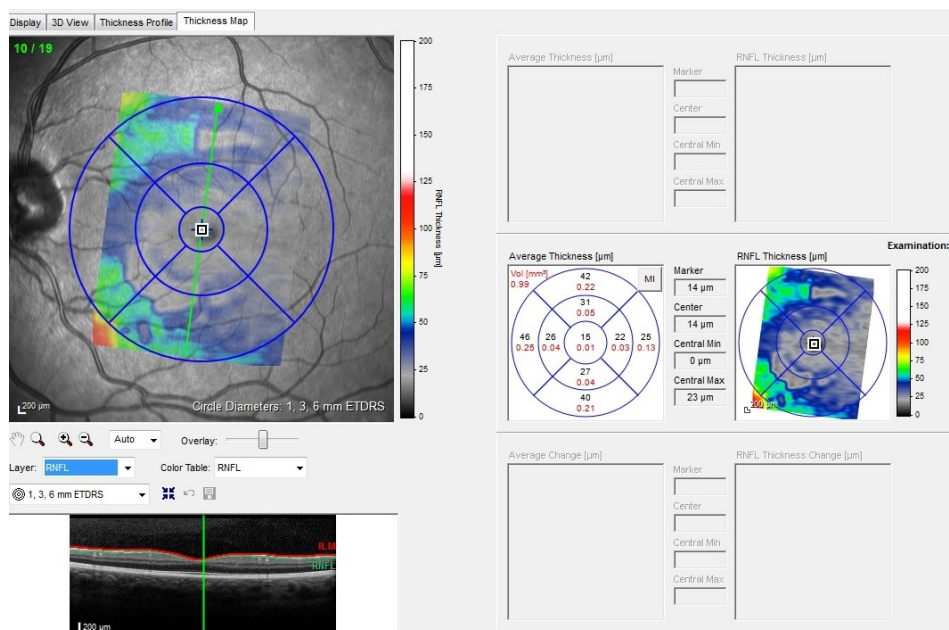


Figura 13. Mapa de grosores de una de las capas maculares segmentadas.

- **Análisis de la asimetría del polo posterior**

Este análisis realiza una cuantificación de la asimetría entre ambos ojos y ambas hemirretinas, que se basa en la naturaleza asimétrica del glaucoma. De esta forma puede establecerse una comparación punto por punto invertida con el campo visual.

En la realización del estudio que se presenta se empleó el protocolo de la capa de fibras peripapilar RFNL y el protocolo de segmentación macular automática.

Es necesario recalcar que en un primer momento Spectralis SD-OCT Heidelberg lanzó un prototipo de software de esta segmentación macular (Figura 14) y posteriormente la versión definitiva del mismo (Figura 15), en la que se consiguió una gran mejoría al reconociendo de las diferentes capas de la retina y sus límites.

Los resultados presentados en este trabajo han sido fruto del análisis de las imágenes con la segunda versión del software de segmentación. Es también necesario recalcar que ningún ajuste manual fue realizado a posteriori una vez obtenidas las imágenes.

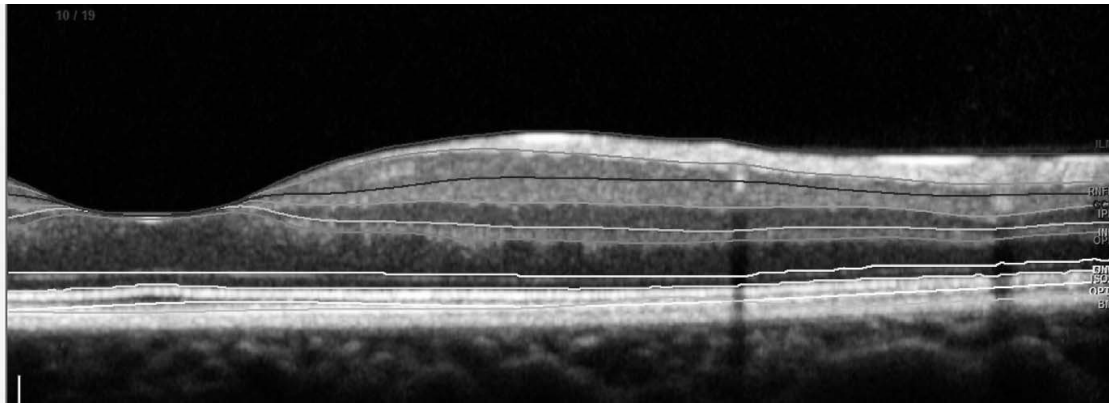


Figura 14. Imagen de un corte macular en el que se empleó para su análisis la primera versión software segmentación macular OCT Spectralis Heidelberg. Se puede observar que la delimitación de las capas presenta algunos saltos abruptos.

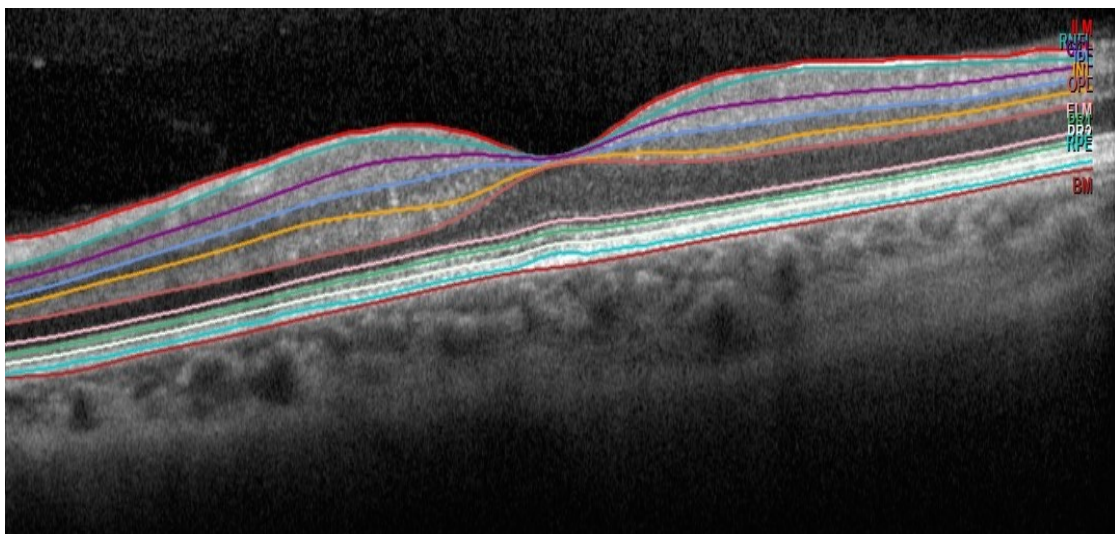


Figura 15. Imagen de un corte macular analizado con la última versión del software segmentación macular OCT Spectralis Heidelberg donde la delimitación de las capas mucho más precisa.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

El glaucoma, considerando todos los subtipos del mismo, constituye la una de las causas más importantes de ceguera en el mundo.(90),(91)

Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia del glaucoma primario de ángulo abierto determinan que este es más frecuente en población caucásica, y la prevalencia se estima entre 1 y 2 %.(4),(92),(6)

Un trabajo publicado por el doctor Antón et al en el año 2004 en la ciudad de Segovia, aportó una prevalencia entre 1,9–2,3% de la población para edades comprendidas entre los 40 y los 79 años, siendo esta prevalencia mayor en hombres (2,4%) que en mujeres (1,7%).(7) Los datos de este estudio de prevalencia en una población española son similares a otros presentados por otros grupos de trabajo en otras poblaciones en otras partes del mundo: El estudio del Framingham Eye Study (USA)(16) arrojó una prevalencia del 2,2%, el de Beaver Dam (USA)(5) una prevalencia de 2,1% y el del Roscommon Study (Ireland)(93) una prevalencia de 1,9%.

De los datos expuestos con anterioridad, se puede deducir que el glaucoma produce un elevado coste socio-económico en la población. Por ello, es necesario desarrollar e investigar nuevos y mejores instrumentos que permitan diagnosticar la enfermedad glaucomatosa en sus estadíos más iniciales y que permitan un tratamiento precoz de la enfermedad, evitando así, en la medida de lo posible la pérdida funcional irreversible.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

El estudio de las diferentes capas de la retina a nivel macular con SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany) es capaz de detectar y cuantificar las alteraciones que se producen en sujetos con glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensos oculares.

OBJETIVOS

1. Seleccionar de una muestra poblacional para la realización de un estudio transversal que incluya cinco grupos de clasificación diagnóstica: sujetos normales, hipertensos oculares, glaucomas incipientes, glaucomas moderados y glaucomas avanzados.
2. Comparar los parámetros aportados por el instrumento de diagnóstico estructural entre los distintos grupos de estudio.
3. Evaluar la capacidad de discriminar la existencia de daño glaucomatoso de cada una de la capas de la retina interna y externa en cada uno de los grupos.
4. Evaluar la capacidad de discriminar la existencia de daño estructural en pacientes hipertensos oculares.
5. Comparar la capacidad discriminativa de los mejores parámetros de cada una de las capas de la retina en los diferentes grupos.
6. Obtener un modelo que englobe los mejores parámetros obtenidos y evaluar la capacidad de discriminar la existencia de daño glaucomatoso entre los grupos de estudio, así comparar su capacidad discriminativa.

7. Valorar si existen diferencias significativas en la capacidad diagnóstica de glaucoma entre la capa de fibras peripapilar y los parámetros maculares en sujetos con glaucoma incipiente.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, transversal, cuya finalidad es evaluar la rentabilidad diagnóstica de un nuevo software de segmentación macular desarrollado por SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany). Para ello se ha valorado su capacidad diagnóstica en sujetos diagnosticados de hipertensión ocular y sujetos diagnosticados de glaucoma.

El diseño del estudio está adaptado a las directrices descritas en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Hospital Clínico San Carlos. (**ANEXO I**)

A todos los participantes en este estudio, se les solicitó su autorización para ser incluidos en el estudio mediante un consentimiento informado en el que se explicaban las exploraciones y las pruebas complementarias a las que iban a ser sometidos, así como las posibles consecuencias de los resultados que pudieran aparecer. (**ANEXO II**)

También se dejó constancia en todo momento que existía la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento del mismo, sin perjuicio alguno de cara a la asistencia clínica.

A lo largo del periodo del estudio los resultados obtenidos fueron tenidos en cuenta a la hora de tomar decisiones diagnósticas y/o terapéuticas.

2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La selección de la muestra se realizó a partir de las consultas del Departamento de Oftalmología General y de Glaucoma del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid. Tras la aceptación del consentimiento informado sobre el estudio, una muestra de 203 pacientes fue preseleccionada para el estudio.

En los sujetos con glaucoma se aplicó la clasificación del estadiaje de daño glaucomatoso según Hodapp (94), basada en el defecto medio (DM) del CV.

- Glaucoma incipiente: $DM \leq -6$ dB
- Glaucoma moderado DM entre -6dB y -12 dB
- Glaucoma avanzado: DM defectos mayores de -12 dB.

La muestra se dividió en cinco grupos según el diagnóstico:

- **Grupo 1. Control. Sujetos sanos:** fueron seleccionados de la consulta de oftalmología general, así como a partir de la plantilla trabajadora del hospital.
- **Grupo 2. Hipertensos oculares:** seleccionados de la consulta de oftalmología general y de la consulta del departamento de glaucoma.

- **Grupo 3. Glaucoma incipiente:** fueron seleccionados de la consulta del departamento de glaucoma.
- **Grupo 4: Glaucoma moderado:** seleccionados de la consulta del departamento de glaucoma.
- **Grupo 5. Glaucoma avanzado:** fueron seleccionados de la consulta del departamento de glaucoma.

2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Como criterios de inclusión, independientemente del grupo al que pertenecieran los sujetos, debían cumplirse todos los criterios mencionados a continuación:

- Edad ≥ 50 años.
- Mejor agudeza visual corregida $\geq 5/10$ (20/40 en la escala de Snellen).
- Defecto de refracción menor de 5 dioptrías de esfera y menor de 3 dioptrías de cilindro.
- Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas complementarias del estudio.
- Capacidad para entender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento al mismo por escrito.

Los sujetos seleccionados para el **grupo 2: hipertensos oculares**, debían cumplir, además, los siguientes criterios de inclusión:

- PIO > 21 mmHg o con tratamiento antihipertensivo.
- No apariencia glaucomatosa del disco óptico.
- Campo visual: Perimetría modelo Octopus estrategia TG1: con resultado normal.
- OCT capa de fibras peripapilar RFNL medida con SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany) dentro de la normalidad.

En el caso de los sujetos seleccionados para los **grupos de glaucoma (grupo 3: glaucoma incipiente, grupo 4: glaucoma moderado y grupo 5: glaucoma avanzado)**, debían cumplir, además, los siguientes criterios de inclusión:

- PIO > 21 mmHg o con tratamiento antihipertensivo.
- Campo visual: Perimetría modelo Octopus estrategia TG1: con resultado de patrón de afectación glaucomatoso.
- Papila óptica (cabeza del nervio óptico) con morfología glaucomatosa (se consideraron papilas compatibles con glaucoma cuando existía un estrechamiento difuso o focal del anillo neuroretiniano con aumento concéntrico de la excavación, muesca o ambos signos papilares).
- Afectación en alguno/os sectores de la capa de fibras peripapilar medida con OCT.

2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Como criterios de exclusión, no se incluyeron en el estudio los sujetos que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios mencionados a continuación:

- No cumplir algún criterio de inclusión.
- Cirugías oculares previas en los últimos 6 meses.
- Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
- Antecedente de patología neurooftalmológica: atrofia óptica no glaucomatosa (secundaria a neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica etc., defectos campimétricos por patología de vía visual a nivel retroquiasmático etc.).
- Cualquier otro tipo de glaucoma que no fuera glaucoma primario de ángulo abierto.
- Malformaciones oculares, anomalías angulares y anomalías del nervio óptico (coloboma de papila etc.).
- Estar o haber estado en tratamiento con fármacos con potencial toxicidad para la retina.
- Antecedente de tratamiento fotocoagulación retiniana.
- Síndromes o enfermedades generales graves
- Discapacidad mental o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.

Un ojo de cada sujeto fue elegido de forma aleatorizada para el estudio, a menos que sólo un ojo cumpliera los criterios de inclusión en el estudio.

3. PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN

3.1. ANAMNESIS GENERAL

- Datos epidemiológicos.
- Antecedentes personales generales.
- Antecedentes personales oftalmológicos.
- Antecedentes familiares de glaucoma.

3.2. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

Examen oftalmológico completo, que incluía examen de la papila óptica y de la mácula.

3.3. TONOMETRÍA

Después de la instilación de Colircusi fluotest® (Alcon Cusí SA, Barcelona), se realizaron en cada sujeto dos medidas con tonómetro Perkins (modelo MK2, Clement Clarke Ltd., England) empleándose la media de ambas si la diferencia era menor de 2 mmHg. En caso contrario, se realizó una tercera toma de presión intraocular y el valor obtenido era la mediana. Las medidas eran tomadas por el mismo observador.

3.4. GONIOSCOPIA

Se realizó la clasificación del ángulo iridocorneal según la escala de Shaffer.

La clasificación de Shaffer utiliza tanto la amplitud angular (en grados de arco) como las estructuras visibles para clasificar en grados numéricos el ángulo iridocorneal observado.

Para la exploración gonioscópica se utilizó una lente de 3 espejos (Volk three mirror ANF. Ocular instruments Bellevue, Wa. USA) utilizando gel en la interfase como Methocel al 2% (Laboratorios Ciba Vision Faure, Annonay France) y tras instilación de colirio anestésico Colicursi® anestésico doble (tetracaína 0,1% y oxibuprocaina 0,4%, Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU).

3.5. PAQUIMETRÍA

En el cálculo del grosor central corneal se empleó un paquímetro ultrasónico OcuScan RxP Ophthalmic Ultrasound System, previa instilación de anestésico doble (tetracaína 0,1% y oxibuprocaina 0,4%, Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU) Se realizó con el paciente sentado indicándole a un punto de fijación situado delante de él. Se tomaron tres medidas en cada ojo y la resultante del cálculo de la media fue el valor seleccionado para el estudio. Las medidas fueron tomadas por el mismo operador.

3.6. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA

Se empleó un perímetro Octopus 1-2-3 (Haag-Streit, Bern, Switzerland) con la estrategia TOP G1. Para el análisis de los datos perimétricos el perímetro incorpora un programa específico.

Este aparato permite controlar la prueba desde el monitor que incorpora, en este monitor procederemos a la selección de los programas como los movimientos y centrado del ojo a estudiar. Para el ajuste de la altura de la mentonera y la correcta alineación del aparato y el ojo del paciente el aparato consta de un joystick que nos permitirá realizar movimientos de ajuste una vez el paciente esté posicionado en la mentonera que incorpora.

Una vez realizada la prueba, esta otorga unos resultados gráficos en una escala de grises y del mismo modo incorpora una serie de datos numéricos.

Los datos numéricos que aporta el campímetro son la comparación con valores normales, la sensibilidad media, la defecto medio, la varianza de pérdida, los falsos positivos, los falsos negativos, etc. El campímetro tiene que estar conectado a un ordenador que permita el almacenamiento de la los datos obtenidos para futuras comparaciones y a una impresora para imprimir los resultados de la prueba.

El perímetro empleado (Octopus 1-2-3 (Haag-Streit, Bern, Suiza) con la estrategia TOP G1) utiliza una iluminación de fondo de 31.4 asb, y una escala

de estímulos de proyección directa sobre el globo ocular con 41 niveles logarítmicos (de 0 a 40 dB, correspondientes a 4000 y 0.4 asb.), lo que permite al paciente ser explorado bajo condiciones de iluminación habituales sin necesidad de adaptaciones.

El programa permite la exploración de los 30 grados centrales del campo visual, y no presentará estímulos cuando existe falta de fijación, en este momento, el instrumento avisa a la persona que está dirigiendo la prueba con una señal acústica, para valorar si existe o no una correcta fijación, el aparato consta de una cámara de infrarrojos que detecta la pupila del paciente y la detección del parpadeo, de forma que si el paciente tiene el ojo cerrado cuando se presenta un estímulo, el sistema repetirá la emisión de dicho estímulo.

El campímetro permite diferentes modo de exploración, el empleado para nuestro estudio ha sido el G1, que está diseñado para pacientes con glaucoma.

Además, permite la exploración con distintas estrategias: umbral completo, dinámica y TOP (perimetría orientada por tendencias). En nuestro estudio se ha empleado el CV realizado con estrategia TOP.

En nuestro estudio se admitió una campimetría como fiable si cumplía los siguientes criterios incluidos en las guías de la Sociedad Europea de Glaucoma:

-Pérdidas de fijación no superiores al 20% una vez sea localizada correctamente la mancha ciega al inicio de la prueba

-El porcentaje de falsos positivos no debería superar el 20%. Este porcentaje señala las veces que el paciente señala positivamente sin que haya estímulo luminoso.

-Los falsos negativos tampoco deben superar el 20% para considerar la prueba como válida. En este caso, un punto de sensibilidad conocida por haber sido previamente marcado por el paciente es reexaminado con un estímulo más brillante, pero el paciente no responde. Se trata de un índice de baja fiabilidad, pero también hemos de tener en cuenta que son propios de campos con daño glaucomatoso severo.

Los datos recogidos de las campimetrías realizadas a los pacientes del grupo 2 y del grupo 3, 4 y 5 fueron:

-DM (defecto medio): Es la media de los defectos focales de cada punto examinado frente a unos valores de referencia. Alrededor del 90% de los campos visuales presentan unos valores de defecto medio que se sitúan entre – 2 dB y +2 dB.

Como ya se ha comentado previamente, de acuerdo a los resultados obtenidos se pudo aplicar la clasificación del estadiaje de daño glaucomatoso según

Hodapp, la cual se empleó también para la clasificación de los grupos 3, 4 y 5 de nuestro estudio.

3.7 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (SD-OCT SPECTRALIS)

El aparato utilizado en el estudio que se presenta es Spectralis SD-OCT versión 6.0c (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany).

El Spectralis SD-OCT, permite obtener imágenes tomográficas de la CFNR y la mácula.

Para obtener imágenes de la mejor calidad posible, es necesario realizar un protocolo de adquisición que incluya los siguientes pasos:

- Ajuste del desplazamiento Z (posición axial del barrido): Este ajuste es necesario ya que la longitud axial de la imagen topográfica que vamos a realizar es de 2 mm, mientras que la longitud del globo ocular es mucho mayor. Por lo que si el rango axial no se sitúa en el plano correcto que queremos medir, en este caso la estructura retiniana o el nervio óptico, no obtendremos las imágenes deseadas. Por tanto, la ventana axial de 2 mm debe situarse manualmente de modo que abarque la retina y la haga visible en la imagen tomográfica. Esta maniobra se realiza por parte del examinador moviendo el aparato de OCT en el eje Z (acercándolo o separándolo más o menos del ojo del paciente). En el momento en que nos situamos en el plano

correcto, se consigue visualizar imagen tomográfica en la pantalla del ordenador que está conectado a la OCT.

- Optimización del enfoque: Una vez situados en el plano deseado, el examinador deberá efectuar un correcto enfoque de la imagen. Lo que pretende es ajustar la señal interferométrica permitiendo optimizar la calidad de la imagen obtenida.

Existen una serie de criterios de calidad de las imágenes resultantes, estos son determinados a través del análisis de las imágenes obtenidas. Para ello se valora la presencia de unos parámetros: una correcta calidad: relación entre la señal y el ruido, la correcta realización del centrado del anillo de medida sobre el disco óptico o papila y una la correcta dirección del haz sobre la imagen retiniana.

La escala de de la calidad de imagen medida en base relación señal/ruido se gradúa entre 0: ninguna señal y 40 calidad excelente Solo las imágenes bien centradas y con una calidad mayor a 20 fueron incluidas en el análisis.

Para la obtención de imágenes, se procede a indicar al paciente cómo debe colocarse en la mentonera del dispositivo. Posteriormente el aparato emite una luz a la que debemos de indicar que mire nuestro paciente. Este método se denomina fijación interna (y fue posible en este estudio ya que la agudeza visual de todos los sujetos incluidos en el estudio lo permitía). Una vez que el paciente a examinar conseguía fijar la mirada en el punto luminoso que

proyectaba la lente ocular del instrumento, se procedía a la adquisición de las tomografías.

Para la interpretación de los resultados obtenidos, el software del Spectralis SD-OCT consta de una base de datos normativa de la capa de fibras peripapilar que permite comparar los valores del grosor de la RFNL obtenidos y los valores de normalidad incluidos en dicha base de datos.

El aparato analiza si estos valores se encuentran dentro del intervalo de confianza de 95% de la distribución de normalidad de la base de datos. En caso de que así sea, el programa del aparato lo interpreta como un valor dentro de la normalidad, y otorga su valor numérico sobre un fondo verde (en blanco si se encuentra en el 5% de los valores de espesor de la RFNL más altos ajustados por edad). Si está fuera de los límites de la normalidad, en este caso presentando un valor menor, comprendido entre el 95% y el 99% se representa en amarillo y si este es aún menor, es decir, un valor del 99% se representa en rojo.

En el caso de la obtención de imágenes de segmentación macular, en la fecha en que se realizó nuestro estudio no existía una base de datos normativa que permitiera la comparación con valores de referencia. Por lo tanto, se obtuvo un mapa de valores de grosores por sectores maculares en cada una de las capas de la retina.

El instrumento permite segmentar automáticamente y de manera individual ocho capas de la retina: capa de fibras nerviosas maculares (mRFNL), capa de

células ganglionares (GCL), capa plexiforme interna (PlexInt), capa nuclear interna (NuclearInt) , capa plexiforme externa (PlexExt), capa nuclear externa (NuclearExt), capa de fotorreceptores (Fotorc) y capara de epitelio pigmentario de la retina (EPR).

Es necesario recalcar que para la recogida de los datos de la capa de fotorreceptores, el aparato no permitía su recogida directa. Las mediciones realizadas por la segmentación automática de la OCT Spectralis de la capa de fotorreceptores comprende desde la capa limitante externa a la membrana de Bruch, por lo tanto, fue necesario restar el grosor de la medición de la capa del epitelio pigmentario de la retina para obtener su valor de manera indirecta.

4. CREACIÓN DE LA BASE DE DATOS

Para analizar los datos obtenidos en la anamnesis y las exploraciones complementarias realizadas, se diseñó una base de datos a partir de una tabla de Microsoft Excell (Microsoft Office 2013, Microsoft Corporation, Seattle, EEUU)

Para cada ojo seleccionado para el estudio se recogieron y seleccionaron las siguientes variables que después fueron analizadas según su naturaleza:

1. Datos demográficos.
2. Resultados de la campimetría Octopus.
3. Datos de la exploración realizada con OCT Spectralis SD-OCT: capa de fibras peripapilar y de las distintas capas de la retina a nivel macular.

4.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

Se recogieron de cada individuo los siguientes datos: el número de historia clínica, sexo, edad, y la lateralidad (ojo derecho o izquierdo).

4.2. CAMPIMETRÍA

Se recogieron los valores de DM. Este dato fue utilizado únicamente para la correcta clasificación de los individuos a estudio en el caso de los pacientes del grupo de hipertensos oculares y pacientes glaucomatosos.

4.3. PARÁMETROS DE SPECTRALIS SD-OCT

Las medidas realizadas mediante Spectralis SD-OCT se recogieron en función de los datos que se extraen de la pantalla de resultados del programa:

-Parámetros de medida de espesor de RFNL peripapilar de los sectores: nasal, temporal, nasal-superior, temporal-superior, nasal-inferior, temporal-inferior y media global.

-Parámetros de medida de espesor de cada una de las ocho capas de la retina a nivel de la mácula en los nueve sectores definidos previamente en el estudio Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS):

Fóvea, en nuestro estudio denominada como sector Central:C0

Nasal interno: N1

Nasal externo: N2

Inferior interno: I1

Inferior externo: I2

Temporal interno: T1

Temporal externo:T2

Superior interno: S1

Superior externo: S2

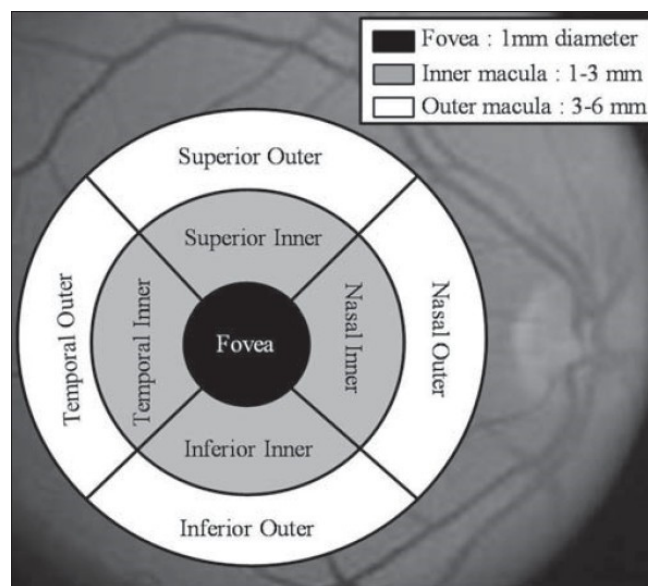


Figura 16. Sectores maculares. Temporal Outer (temporal externo)T2, Temporal Inner (temporal interno) T1, Superior Outer (superior externo) S2, Superior Inner (superior interno) S1, Nasal Outer (nasal externo) N2, Nasal Inner (nasal interno) N1, Inferior Outer (inferior externo) I2, Inferior Inner (inferior interno) I1. Fovea C0.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

El análisis de los datos se realizó utilizando el software del programa estadístico SPSS para Windows versión 21.0 (SPSS Inc., Chicago, EEUU), tras importar la base de datos creada en formato Excel.

5.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Las características de los sujetos participantes y los valores obtenidos de las variables medidas en las pruebas complementarias fueron descritas utilizando: medidas de centralización y de dispersión: media, valor máximo y mínimo y desviación estándar.

5.2.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Primero, se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov, para verificar que los datos recogidos de la muestra a estudio seguían una distribución normal. Este test estipula que la hipótesis nula (H_0) considera que la distribución de la variable es normal, y por tanto la p debería ser mayor de 0,05. Si $p < 0,05$ se rechaza la H_0 , aceptando la hipótesis alternativa (H_1), la cual determina que los valores de la muestra no siguen una distribución normal.

A continuación, se empleó el test estadístico ANOVA de 1 factor (compara variables cuantitativas de 5 grupos) para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las variables descritas anteriormente en la

comparación entre los grupos de estudio (grupo 1: control, grupo 2: hipertensos oculares, grupo 3: glaucoma incipiente, grupo 4 glaucoma moderado y grupo 5 glaucoma avanzado).

Además se realizó un análisis Post-Hoc: test de Bonferroni (corrección por comparaciones múltiples). El nivel de significación se fijó en un valor de $p \leq 0,05$.

Para determinar la capacidad de discriminar la existencia o no de glaucoma en caso de comparación de grupo control con grupos glaucoma, o para determinar la capacidad discriminativa entre dos grupos con glaucoma se realizaron curvas ROC (Receiver operating characteristics) obteniendo los valores de las áreas bajo la curva (AUC). De esta forma, se seleccionó la variable con mejor AUC de cada una de las comparaciones y se calculó para dichas variables el Índice de Youden.

Para el diagnóstico entre sujetos sanos y sujetos con glaucoma incipiente, se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros que tenían las mejores curvas ROC de cada las tres capas maculares internas comparando su valor con el parámetro con mejor AUC de la capa de fibras peripapilar mediante el test estadístico DeLong.

Por otro lado, para cada subgrupo se calculó un modelo de regresión logística que seleccionaba la mejor combinación de parámetros (con el menor número de variables).

RESULTADOS

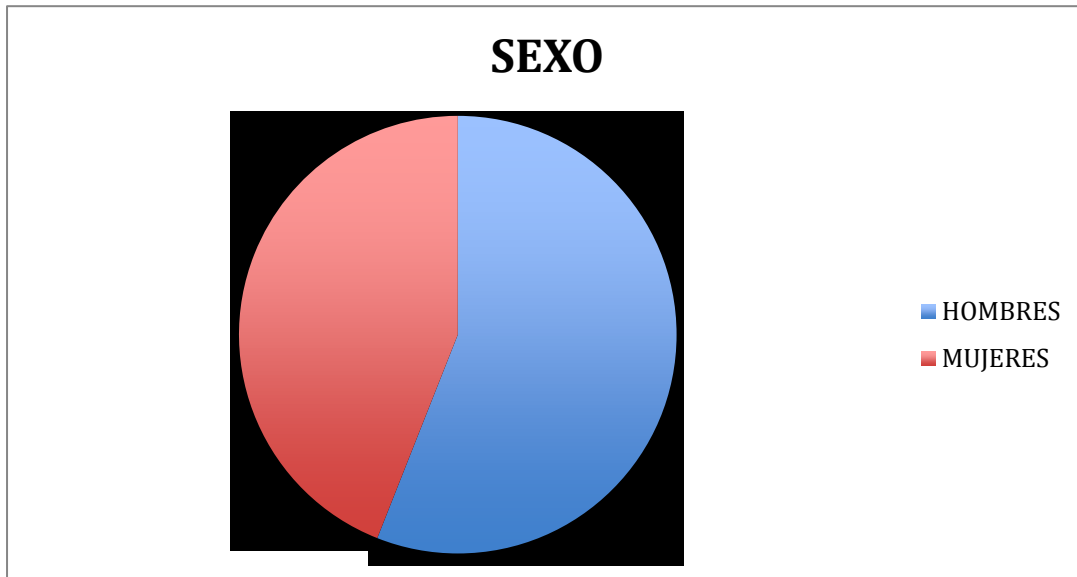
1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

La muestra se constituyó con 203 ojos de 203 pacientes divididos en cinco grupos de estudio.

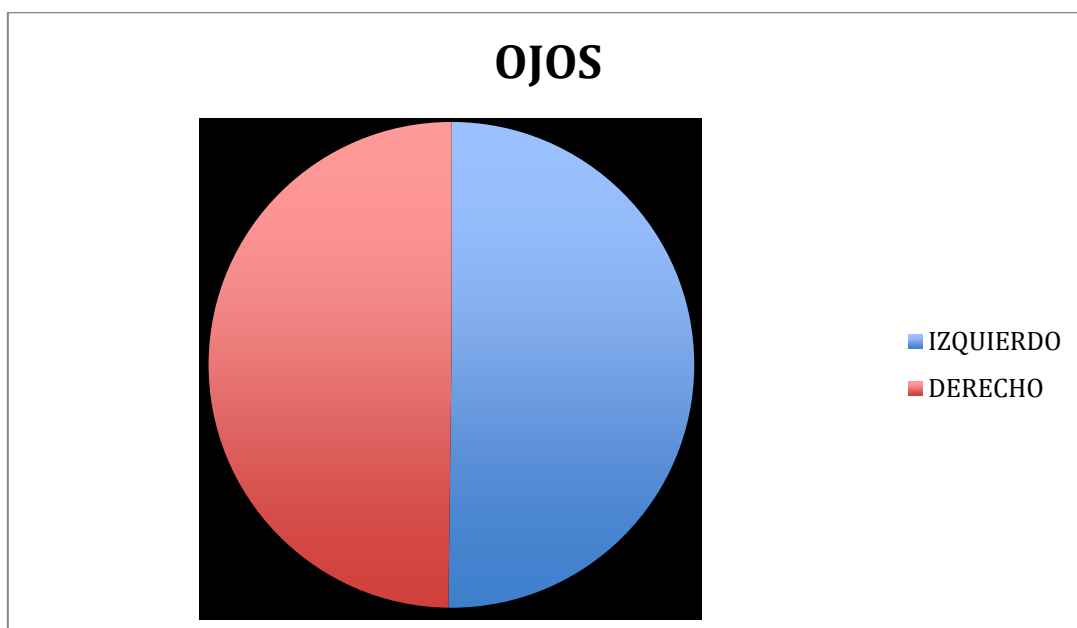
Como ya se explicó en material y métodos los valores campimétricos se utilizaron para clasificación de los sujetos en los grupos 2, 3, 4 y 5.

- **Grupo 1. CONTROL**: 66 ojos sanos.
- **Grupo 2. HTO**: 63 hipertensos oculares.
- **Grupo 3. GLAUCOMA INCIPIENTE**: 32 pacientes con glaucoma cuyo DM campimétrico estaba comprendido entre -2 dB y -6 dB.
- **Grupo 4. GLAUCOMA MODERADO**: 28 pacientes con glaucoma cuyo DM campimétrico estaba comprendido entre -6dB y -12 dB.
- **Grupo 5. GLAUCOMA AVANZADO**: 14 pacientes con glaucoma cuyo DM campimétrico era < -12 dB.

La muestra a estudio tuvo una distribución de un 56% de hombres y un 44% de mujeres.



Lateralidad: el 50,2% de los ojos fueron ojos izquierdos y el 49,8% ojos derechos.



Resultados

La edad media de los pacientes del estudio fue de:

71.15 años en el grupo 1

69,46 años en el grupo 2

74.03 años en el grupo 3

76.46 años en el grupo 4

78,79 años en el grupo 5

No existen diferencias significativas entre los tres primeros grupos, sin embargo, los grupos 4 y 5 si presentan edades significativamente mayores que el resto.

2. DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO POR CAPA DE LA MÁCULA Y GRUPO .

Tal y como se explicó en el apartado de material y métodos, en los pacientes de la muestra se realizó la exploración con OCT Spectralis Heidelberg con el módulo de segmentación automática macular y el módulo de la capa de fibras peripapilares.

A continuación se muestran las tablas de cada uno de los grupos a estudio y las diferentes capas maculares en cada uno de los nueve sectores estudiados.

Posteriormente se muestran los valores de la capa de fibras peripapilar.

En las siguientes tablas se muestran los valores medios, máximos y mínimos, así como la desviación típica de las variables aportadas en el análisis que se realiza con OCT Spectralis Heidelberg, en cada una de las capas de la retina a nivel macular y de la capa de fibras peripapilar. (Tablas 1 - Tabla 45).

2.1 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS MACULAR (mRFNL).

GRUPO 1. CONTROL mRFNL									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	14,50	23,09	47,52	28,62	42,30	19,11	21,45	27,42	42,76
Des. Típ.	5,506	3,454	7,510	5,155	6,263	2,690	2,769	4,311	7,158
Mínimo	9	18	31	21	29	15	17	20	27
Máximo	34	34	67	41	57	26	28	38	63

GRUPO 2. HTO mRFNL									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	14,03	22,41	44,47	27,21	40,14	18,21	20,94	24,48	39,24
Des. Típ.	4,040	4,648	6,160	4,469	6,058	2,230	3,037	3,491	5,192
Mínimo	8	16	22	14	28	14	17	16	21
Máximo	28	53	58	41	60	27	36	35	51

Tablas 1,2. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa mRFNL en el grupo control (Tabla 1) y en el grupo HTO (Tabla 2).

mRFNL: capa de fibras nerviosas macular, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

GRUPO 3. GLAUCOMA INCIPIENTE mRFNL									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	13,13	21,81	41,19	25,16	35,88	18,28	20,13	23,00	33,78
Des. Típ.	3,782	4,388	8,749	4,400	6,738	1,955	2,587	4,096	7,589
Mínimo	9	16	28	17	21	15	17	17	23
Máximo	27	35	63	36	52	23	30	36	63

GRUPO 4. GLAUCOMA MODERADO mRFNL									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	12,00	20,14	34,88	23,25	30,18	18,32	19,08	20,43	26,07
Des. Típ.	3,255	3,217	5,270	4,097	6,225	2,653	2,189	3,225	6,012
Mínimo	7	16	24	18	20	16	15	13	16
Máximo	22	29	45	35	44	30	25	26	41

GRUPO 5. GLAUCOMA AVANZADO mRFNL									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	11,86	19,50	30,29	21,21	23,36	17,57	18,36	19,21	23,00
Des. Típ.	3,483	3,107	8,939	4,246	5,242	2,065	2,649	3,806	7,060
Mínimo	6	16	17	16	17	14	12	13	13
Máximo	19	27	43	33	38	21	22	26	38

Tablas 3,4,5. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa mRFNL en el grupo glaucoma incipiente (Tabla 3), en el grupo glaucoma moderado (Tabla 4), en el grupo glaucoma avanzado (Tabla 5).

mRFNL: capa de fibras nerviosas macular, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

2.2 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES (GCL).

GRUPO 1. CONTROLES GCL									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	14,91	52,50	39,77	52,64	31,98	48,85	38,21	52,35	32,20
Des. Típ.	5,457	7,494	5,264	5,862	3,623	7,250	4,352	7,453	4,240
Mínimo	8	26	27	35	24	22	28	30	20
Máximo	39	78	51	64	40	68	46	71	42

GRUPO 2. HTO GCL									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	17,21	51,71	39,97	50,94	31,06	46,49	36,65	49,59	32,46
Des. Estándar	5,594	8,164	5,371	7,693	4,123	7,377	5,700	9,242	4,432
Mínimo	7	17	28	15	22	20	26	12	18
Máximo	37	73	53	63	42	66	49	76	41

Tablas 6,7. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa GCL en el grupo control (Tabla 6) y en el grupo HTO (Tabla 7)

GCL: capa de células ganglionares, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

GRUPO 3. GLAUCOMA INCIPIENTE GCL									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	17,88	46,69	36,78	46,31	28,69	40,69	31,38	43,53	29,03
Des. Típ.	10,649	7,953	5,284	6,664	3,614	6,645	4,346	8,497	5,083
Mínimo	10	26	27	32	20	28	23	21	19
Máximo	65	58	49	60	36	59	39	61	45

GRUPO 4. GLAUCOMA MODERADO GCL									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	14,50	40,79	32,56	39,36	25,04	31,61	26,12	35,50	25,00
Des. Típ.	5,088	6,494	3,938	5,678	3,271	6,112	4,484	8,630	3,679
Mínimo	8	26	27	29	17	17	16	18	15
Máximo	31	53	42	49	30	40	33	49	31

GRUPO 5. GLAUCOMA AVANZADO GCL									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	14,07	33,71	28,79	29,93	21,07	24,93	21,00	29,14	23,64
Des. Típ.	6,833	9,809	5,700	7,468	3,990	8,316	5,084	11,381	4,924
Mínimo	7	15	18	15	14	11	11	14	14
Máximo	31	47	36	45	26	40	28	48	31

Tablas 8,9,10. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa GCL en el grupo glaucoma incipiente (Tabla 8) y en el grupo glaucoma moderado (Tabla 9) y en el grupo glaucoma avanzado (Tabla 10)

GCL: capa de células ganglionares, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

2.3 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE LA CAPA PLEXIFORME INTERNA (PLEX INT).

GRUPO 1. CONTROLES PLEX INT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	22,47	44,23	33,91	40,98	28,00	39,85	34,65	43,67	28,15
Des. Típ.	6,877	16,959	8,946	7,137	4,601	5,784	3,385	12,209	5,458
Mínimo	12	28	23	30	20	26	28	26	21
Máximo	47	133	76	72	38	50	43	92	47

GRUPO 2. HTO PLEX INT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	22,70	40,22	32,22	40,06	26,57	39,00	33,83	39,51	27,11
Des. Típ.	4,230	4,567	4,134	5,102	4,358	5,026	3,904	5,676	4,182
Mínimo	14	26	21	20	17	21	22	21	16
Máximo	35	51	44	52	39	54	42	51	40

Tablas 11,12. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa Plex Int en el grupo control (Tabla 11) y en el grupo HTO (Tabla 12).

Plex Int: capa plexiforme interna, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

GRUPO 3. GLAUCOMA INCIPIENTE PLEX INT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	23,13	37,91	28,69	36,72	23,41	36,38	30,22	36,72	23,81
Des. Típ.	5,796	5,232	4,028	4,297	2,674	3,508	2,981	5,287	3,487
Mínimo	17	27	20	26	17	30	22	25	18
Máximo	45	46	36	43	29	42	35	48	36

GRUPO 4. GLAUCOMA MODERADO PLEX INT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	20,89	34,32	26,16	33,04	20,79	32,71	27,81	31,61	21,00
Des. Típ.	3,247	5,011	3,923	4,788	2,601	4,135	2,546	5,432	2,496
Mínimo	16	24	20	24	17	21	22	21	15
Máximo	29	46	36	43	25	40	32	42	28

GRUPO 4. GLAUCOMA AVANZADO PLEX INT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	20,86	30,43	24,00	27,64	19,43	28,29	24,07	29,14	21,50
Des. Típ.	5,021	5,287	2,935	4,290	2,821	4,631	2,973	5,869	2,794
Mínimo	15	23	18	21	14	22	19	21	18
Máximo	30	38	28	36	23	37	29	41	28

Tablas 13,14,15. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa Plex int en el grupo glaucoma incipiente (Tabla 13) y en el grupo glaucoma moderado (Tabla 14) y en el grupo glaucoma avanzado (Tabla 15)

Plex Int: capa plexiforme interna, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

2.4 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE LA CAPA NUCLEAR INTERNA (NUCLEAR INT).

GRUPO 1. CONTROLES NUCLEAR INT									
	CO	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	21,18	40,62	34,48	40,42	30,39	37,50	33,24	38,30	31,02
Des. Típ.	6,677	6,782	4,383	5,730	3,234	4,016	2,779	5,786	2,911
Mínimo	13	16	23	31	22	26	26	25	26
Máximo	41	54	51	59	37	46	39	57	37

GRUPO 2. HTO NUCLEAR INT									
	CO	N1	N2	S1	S2	T1	T1	I1	I2
Media	21,17	41,25	34,58	39,00	30,89	37,19	32,62	38,52	31,41
Des. Típ.	5,701	4,040	2,806	3,885	2,616	3,797	2,679	4,231	2,769
Mínimo	10	33	29	30	23	29	27	31	22
Máximo	38	52	41	51	36	47	40	53	37

Tablas 16,17. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa Nuclear Int en el grupo control (Tabla 16) y en el grupo HTO (Tabla 17).

Nuclear Int: capa nuclear interna, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

GRUPO 3. GLAUCOMA INCIPIENTE NUCLEAR INT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	21,72	40,69	35,19	39,00	31,06	36,19	31,94	38,47	32,63
Des.típ.	8,785	5,625	3,297	4,704	2,341	4,246	2,675	5,080	3,774
Mínimo	11	30	29	30	26	29	27	30	27
Máximo	60	61	45	49	36	47	38	52	47

GRUPO 4. GLAUCOMA MODERADO NUCLEAR INT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	20,79	40,00	34,80	38,68	30,89	34,75	31,77	36,43	31,93
Des.típ.	6,332	5,150	3,122	4,278	2,998	4,828	4,264	5,131	4,104
Mínimo	12	27	27	29	26	22	23	24	18
Máximo	37	49	41	47	38	44	40	46	40

GRUPO 5. GLAUCOMA AVANZADO NUCLEAR INT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	21,57	38,93	34,36	39,86	31,14	36,57	33,50	36,50	33,14
Des.típ.	5,667	2,495	2,499	3,110	2,931	3,458	3,611	4,895	3,800
Mínimo	15	36	31	36	27	29	29	24	30
Máximo	37	44	39	45	35	40	42	43	40

Tablas 18,19,20. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa Nuclear int en el grupo glaucoma incipiente (Tabla 18) y en el grupo glaucoma moderado (Tabla 19) y en el grupo glaucoma avanzado (Tabla 20).

Nuclear Int: capa nuclear interna, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

2.5 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE LA CAPA PLEXIFORME EXTERNA (PLEX EXT).

GRUPO 1. CONTROLES PLEX EXT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I12	I2
Media	25,38	38,77	32,11	33,59	25,53	28,65	25,88	30,28	25,59
Des. típ.	5,891	13,543	6,654	10,733	4,358	6,328	3,944	7,127	3,513
Mínimo	16	18	19	19	18	19	18	19	18
Máximo	39	78	50	73	39	49	35	52	32

GRUPO 2. HTO PLEX EXT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	25,59	36,16	31,45	32,76	25,84	30,51	27,27	33,27	26,95
Des. típ.	5,324	10,308	5,619	6,574	3,413	7,721	3,960	8,828	3,521
Mínimo	15	21	22	20	18	18	18	22	20
Máximo	39	65	48	51	36	66	44	65	41

Tablas 21,22. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa Plex Ext en el grupo control (Tabla 21) y en el grupo HTO (Tabla 22).

Plex Ext: capa plexiforme externa, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

GRUPO 3. GLAUCOMA INCIPIENTE PLEX EXT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	27,81	39,72	32,13	33,88	26,03	30,91	27,91	36,66	28,19
Des.típ.	7,876	8,501	4,014	7,052	1,534	4,503	2,053	7,885	2,507
Mínimo	18	26	27	24	24	25	24	27	24
Máximo	44	65	46	56	30	49	34	54	34

GRUPO 4. GLAUCOMA MODERADO PLEX EXT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	27,14	41,82	34,32	34,54	26,89	30,39	27,62	35,21	28,22
Des. Típ.	6,764	12,879	6,421	6,968	2,409	3,359	2,434	9,658	3,080
Mínimo	17	27	27	22	23	22	21	24	22
Máximo	48	78	56	54	33	36	32	66	37

GRUPO 5. GLAUCOMA AVANZADO PLEX EXT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	23,43	34,86	31,57	33,29	27,07	31,14	28,43	30,50	28,64
Des. Típ.	9,070	8,301	3,694	7,248	3,407	4,572	3,917	4,256	2,763
Mínimo	12	29	25	25	23	28	24	24	24
Máximo	51	57	38	52	35	45	40	39	34

Tablas 23,24,25. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa Plex Ext en el grupo glaucoma incipiente (Tabla 23) y en el grupo glaucoma moderado (Tabla 24) y en el grupo glaucoma avanzado (Tabla 25).

Plex Ext: capa plexiforme externa, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

2.6 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE LA CAPA NUCLEAR EXTERNA (NUCLEAR EXT).

GRUPO 1. CONTROLES NUCLEAR EXT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	92,26	63,26	53,15	65,88	57,14	74,53	59,11	68,33	50,88
Des. Típ.	11,744	14,083	8,121	12,657	7,310	9,443	6,438	11,008	5,903
Mínimo	65	35	39	37	39	47	40	40	35
Máximo	115	88	73	90	78	91	76	91	67

GRUPO 2. HTO NUCLEAR EXT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	91,57	67,16	55,08	67,51	57,78	72,63	58,71	69,02	51,76
Des. Típ.	12,049	14,126	8,304	9,261	6,714	11,355	7,877	10,904	6,372
Mínimo	35	36	39	34	39	25	35	41	36
Máximo	117	88	73	85	74	92	72	99	67

Tablas 26,27. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa Nuclear Ext en el grupo control (Tabla 26) y en el grupo HTO (Tabla 27).

Nuclear Ext: capa plexiforme externa, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

GRUPO 3. GLAUCOMA INCIPIENTE NUCLEAR EXT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	89,41	64,78	53,22	64,31	55,59	71,22	56,63	64,94	48,97
Des. Típ.	10,871	13,823	8,889	9,485	7,228	10,150	8,335	14,897	8,126
Mínimo	70	33	34	44	40	49	44	35	36
Máximo	116	89	75	78	68	91	76	94	65

GRUPO 4. GLAUCOMA MODERADO NUCLEAR EXT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	90,82	66,86	56,36	68,79	58,54	76,61	60,58	70,71	53,30
Des. Típ.	11,773	16,465	9,630	11,080	7,535	9,608	7,966	13,730	8,222
Mínimo	63	35	40	45	43	52	45	36	38
Máximo	113	95	76	88	72	91	77	89	69

GRUPO 5. GLAUCOMA AVANZADO NUCLEAR EXT									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	89,29	73,50	58,50	66,36	56,29	74,36	59,07	75,00	54,14
Des. Típ.	10,381	10,464	7,793	7,479	6,031	5,528	5,399	6,089	4,975
Mínimo	63	51	46	51	49	66	49	61	44
Máximo	103	91	74	79	67	83	69	85	62

Tablas 28,29,30. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa Nuclear Ext en el grupo glaucoma incipiente (Tabla 28) y en el grupo glaucoma moderado (Tabla 29) y en el grupo glaucoma avanzado (Tabla 30).

Nuclear Ext: capa nuclear externa, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

2.7 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE FOTORECEPTORES (FOTORC).

GRUPO 1. CONTROLES FOTORC									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	86,09	80,95	77,80	80,48	78,57	80,21	77,47	79,88	77,06
Des. Típ.	5,173	3,408	2,862	3,287	2,761	3,805	2,713	2,798	2,573
Mínimo	76	74	70	75	73	75	73	74	72
Máximo	107	95	84	94	85	101	85	92	82

GRUPO 2. HTO FOTORC									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	87,57	81,19	78,80	81,03	79,46	80,41	78,60	80,71	78,22
Des. Típ.	5,999	3,745	2,926	3,355	2,589	3,430	2,866	3,424	3,040
Mínimo	75	72	71	74	73	72	71	74	70
Máximo	106	92	86	91	85	91	86	91	86

Tablas 30,31. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa Fotorc en el grupo control (Tabla 30) y en el grupo HTO (Tabla 31).

Fotorc: capa de fotorreceptores, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

GRUPO 3. GLAUCOMA INCIPIENTE FOTORC									
	C0	N1	N2	S	1S	2T1	T2	I1	I2
Media	84,97	80,58	78,42	80,00	78,33	79,94	77,77	79,97	78,00
Des. típ.	4,708	3,462	3,491	2,828	3,356	3,087	2,929	3,114	3,444
Mínimo	76	75	72	75	69	72	70	75	71
Máximo	93	89	84	86	83	87	84	87	86

GRUPO 4. GLAUCOMA MODERADO FOTORC									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	86,00	80,96	78,27	81,29	79,48	81,04	79,27	80,57	79,11
Des. típ.	6,826	4,290	3,144	4,153	3,105	3,911	3,232	3,305	4,726
Mínimo	76	74	73	76	75	75	73	75	74
Máximo	105	91	85	91	85	90	85	87	99

GRUPO 5. GLAUCOMA AVANZADO FOTORC									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	84,14	80,57	78,57	80,86	79,00	80,21	78,50	80,36	78,14
Des. típ.	4,639	3,995	3,502	2,905	2,572	2,940	3,082	3,478	3,159
Mínimo	78	75	74	76	75	76	74	74	74
Máximo	93	87	86	86	83	86	84	87	84

Tablas 33,34,35. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa Fotorc en el grupo glaucoma incipiente (Tabla 33) y en el grupo glaucoma moderado (Tabla 34) y en el grupo glaucoma avanzado (Tabla 35).

Fotorc: capa de fotorreceptores, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

2.8 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA (EPR).

GRUPO 1. CONTROLES EPR									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	17,05	16,17	14,18	15,73	14,38	15,65	13,80	15,35	13,58
Des. típ	3,399	2,095	1,607	2,012	1,497	3,066	1,438	1,714	1,638
Mínimo	12	12	11	11	12	11	10	12	11
Máximo	37	22	18	22	18	36	17	19	18

GRUPO 2. HTO EPR									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	17,46	16,10	14,57	15,84	14,76	15,68	14,45	15,52	14,25
Des. típ.	2,614	1,981	1,668	1,860	1,466	1,925	1,575	1,703	1,667
Mínimo	12	12	11	12	12	12	11	12	11
Máximo	23	21	19	22	19	20	17	20	19

Tablas 36,37. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa EPR en el grupo control (Tabla 36) y en el grupo HTO (Tabla 37).

EPR: capa de epitelio pigmentario de la retina, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

GRUPO 3. GLAUCOMA INCIPIENTE EPR									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	16,68	15,29	13,97	15,00	13,90	14,90	13,74	14,90	13,57
Des. típ.	2,358	1,987	1,991	1,414	1,398	1,535	1,316	1,758	1,612
Mínimo	11	13	11	12	11	12	11	12	11
Máximo	22	20	18	18	17	18	16	19	17

GRUPO 4. GLAUCOMA MODERADO EPR									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	16,29	15,46	13,65	15,29	13,93	15,32	14,35	15,07	14,74
Des. típ.	2,623	2,333	1,696	1,902	1,591	2,074	1,999	1,864	4,390
Mínimo	12	12	11	13	12	12	12	12	11
Máximo	23	20	17	20	18	21	20	19	35

GRUPO 5. GLAUCOMA AVANZADO EPR									
	C0	N1	N2	S1	S2	T1	T2	I1	I2
Media	16,64	15,29	13,79	15,00	13,79	15,14	14,07	15,14	13,86
Des. típ.	2,205	1,939	1,718	1,038	1,369	1,351	1,072	1,406	1,562
Mínimo	12	11	10	13	12	13	12	11	10
Máximo	21	18	16	16	16	17	15	17	16

Tablas 38,39,40. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa EPR en el grupo glaucoma incipiente (Tabla 33) y en el grupo glaucoma moderado (Tabla 34) y en el grupo glaucoma avanzado (Tabla 35).

EPR: capa de epitelio pigmentario de la retina, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

2.9 DESCRIPTIVOS DE MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, MÍNIMO Y MÁXIMO DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS PERIPAPILARES (FNO)

GRUPO 1. SANOS FNO							
	FNO_G	FNO_TS	FNO_NS	FNO_N	FNO_NI	FNO_TI	FNO_T
Media	99,62	132,97	104,55	79,23	119,56	143,55	70,18
Des. típ.	9,514	19,758	18,886	13,563	21,223	20,041	9,944
Mínimo	73	86	66	48	79	104	56
Máximo	118	222	164	116	183	192	105

GRUPO 2. HTO FNO							
	FNO_G	FNO_TS	FNO_NS	FNO_N	FNO_NI	FNO_TI	FNO_T
Media	97,08	133,86	97,78	75,87	116,83	140,67	68,52
Des. típ.	9,884	40,414	22,090	13,695	24,552	17,835	8,555
Mínimo	81	102	11	51	59	97	53
Máximo	126	424	173	116	191	189	98

Tablas 41,42. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa FNO en el grupo control (Tabla 36) y en el grupo HTO (Tabla 37).

FNO: capa de fibras nerviosas peripapilar, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

GRUPO 3. GLAUCOMA INCIPIENTE FNO							
	FNO_G	FNO_TS	FNO_NS	FNO_N	FNO_NI	FNO_TI	FNO_T
Media	82,44	105,16	82,19	62,81	93,78	115,56	68,78
Des. típ.	8,669	16,592	18,858	14,223	21,780	23,943	16,144
Mínimo	72	78	48	39	46	70	42
Máximo	117	141	124	90	154	171	109

GRUPO 4. GLAUCOMA MODERADO FNO							
	FNO_G	FNO_TS	FNO_S	FNO_N	FNO_NI	FNO_TI	FNO_T
Media	65,04	84,00	69,54	52,79	73,11	81,21	54,36
Des. típ.	8,430	21,546	18,349	13,161	25,313	23,377	11,653
Mínimo	41	49	11	31	10	22	36
Máximo	79	122	99	86	147	121	76

GRUPO 5. GLAUCOMA AVANZADO FNO							
	FNO_G	FNO_TS	FNO_NS	FNO_N	FNO_NI	FNO_TI	FNO_T
Media	50,93	71,00	48,57	39,86	51,36	63,07	46,79
Des. típ.	9,294	15,028	15,781	11,326	17,522	29,520	14,460
Mínimo	29	48	16	8	20	32	23
Máximo	66	91	68	52	75	115	70

Tablas 43,44,45. Datos de las variables descriptivas aportados por el instrumento OCT Spectralis software segmentación macular, en la capa FNO en el grupo glaucoma incipiente (Tabla 43) y en el grupo glaucoma moderado (Tabla 44) y en el grupo glaucoma avanzado (Tabla 45).

FNO: capa de fibras nerviosas peripapilar, C0: sector central macular, N1: sector nasal interno macular, N2: sector nasal externo macular, S1: sector superior interno macular, S2: sector superior externo macular, I1: sector inferior interno macular, I2: sector inferior externo macular.

2.10. EVALUACIÓN DESCRIPTIVA MEDIANTE GRÁFICO ENTRE CONTROLES, HIPERTENSOS OCULARES Y GLAUCOMA INCIPIENTE.

En las siguientes figuras se superponen las medias de las distintas capas maculares en los tres grupos de diagnóstico que se analizarán con más detenimiento.

Grupo 1 controles: línea azul.

Grupo 2 hipertensos oculares: línea rojo.

Grupo 3 glaucoma incipiente: línea verde.

Sector central C0

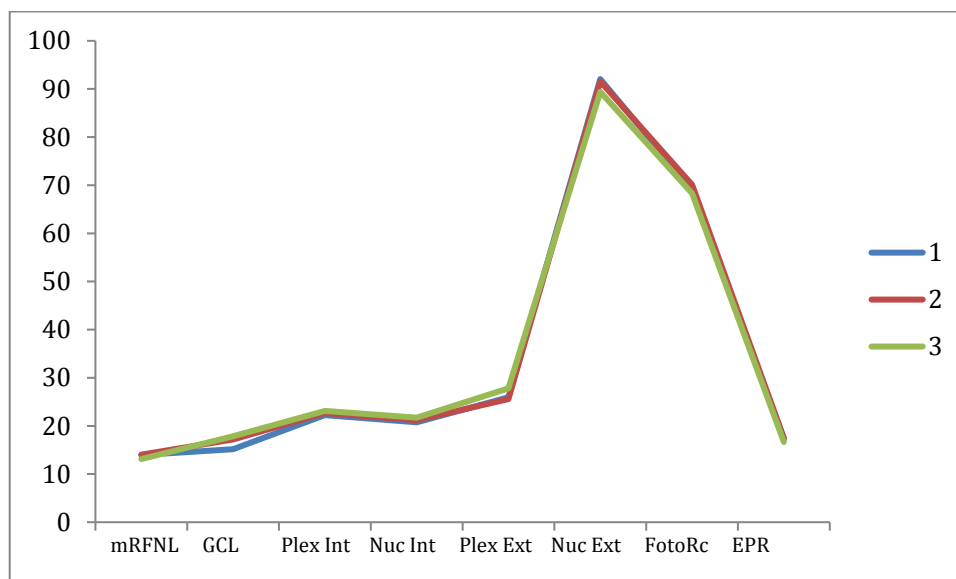
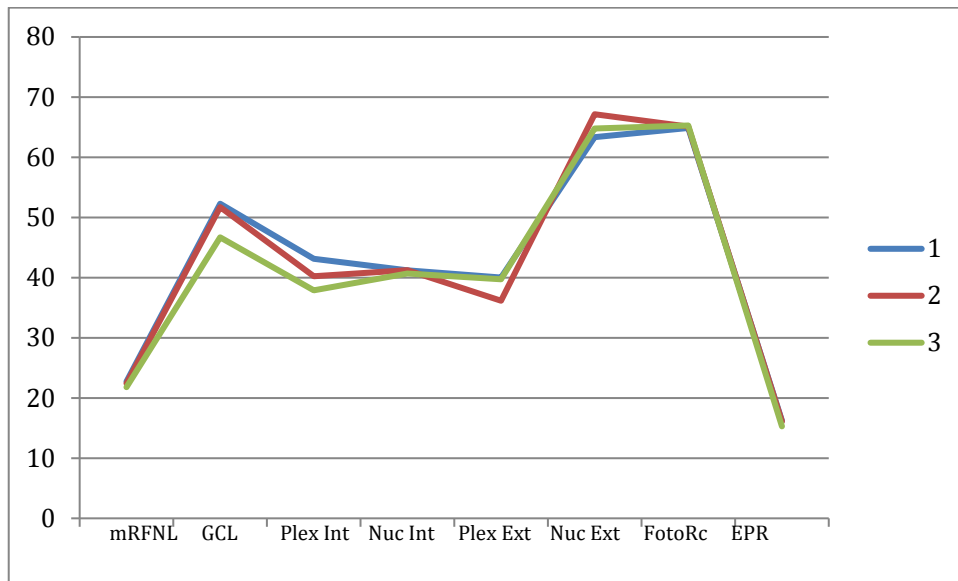


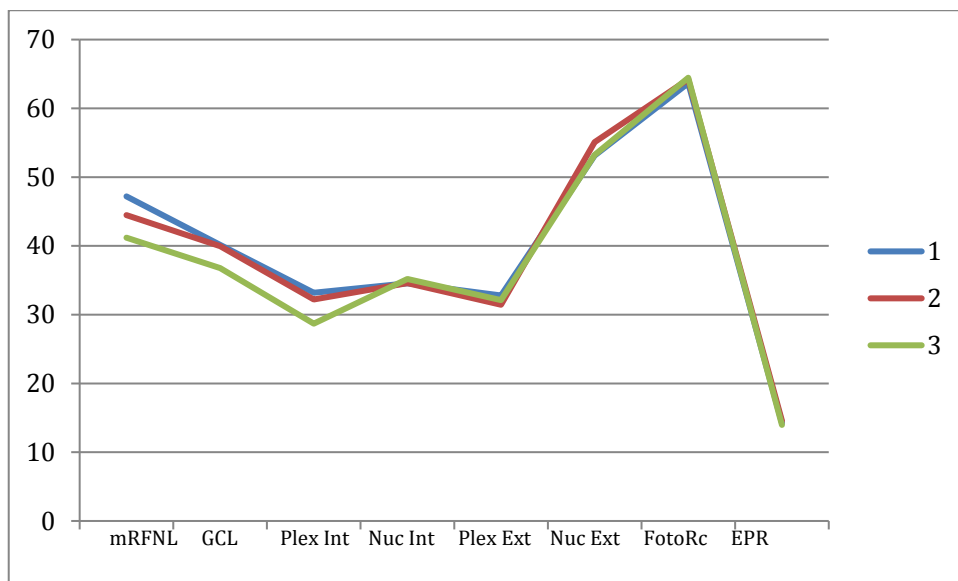
Figura 17 : Superposición de medias en las diferentes capas de la retina a nivel macular en los grupos control 1, HTO 2 y Glaucoma incipiente 3 en el sector central macular C0.

mRFNL: capa de fibras nerviosas macular, GCL: capa de células ganglionares, Plex Int: capa plexiforme interna, Nuc Int: capa nuclear interna, Plex Ext: capa plexiforme externa, Nuc Ext: capa nuclear externa, FotoRc: capa fotorreceptores, EPR: capa epitelio pigmentario de la retina.

Sector nasal interno N1



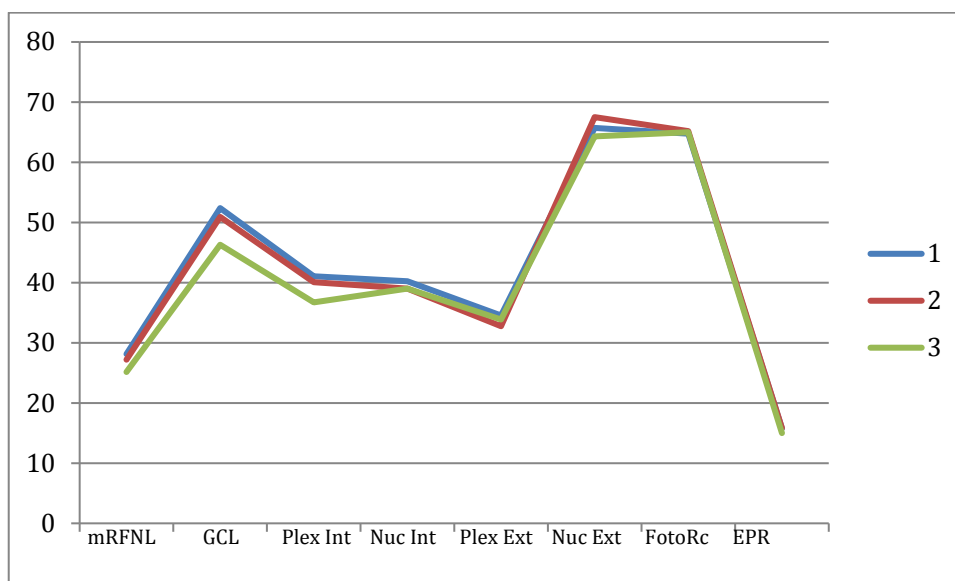
Sector nasal externo N2



Figuras 18 y 19 : Superposición de medias en las diferentes capas de la retina a nivel macular en los grupos control 1, HTO 2 y Glaucoma incipiente 3 en el sector nasal interno N1 y nasal externo N2.

mRFNL: capa de fibras nerviosas macular, GCL: capa de células ganglionares, Plex Int: capa plexiforme interna, Nuc Int: capa nuclear interna, Plex Ext: capa plexiforme externa, Nuc Ext: capa nuclear externa, FotoRc: capa fotorreceptores, EPR: capa epitelio pigmentario de la retina.

Sector inferior interno S1



Sector inferior externo S2

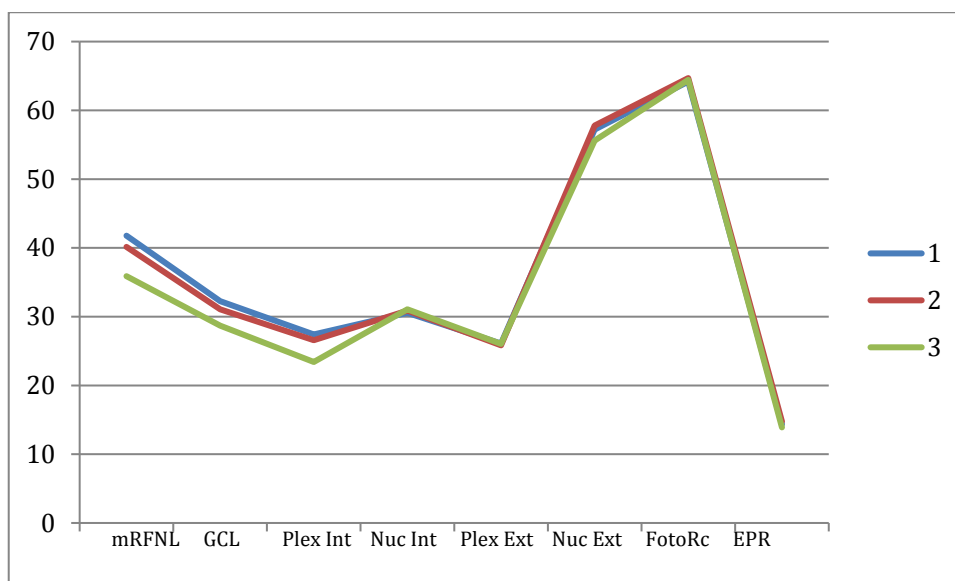
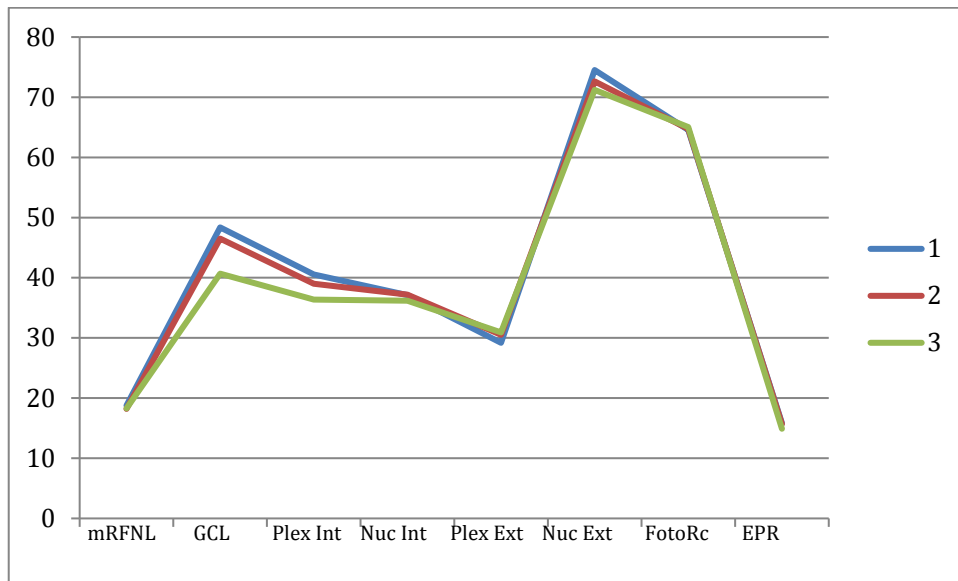


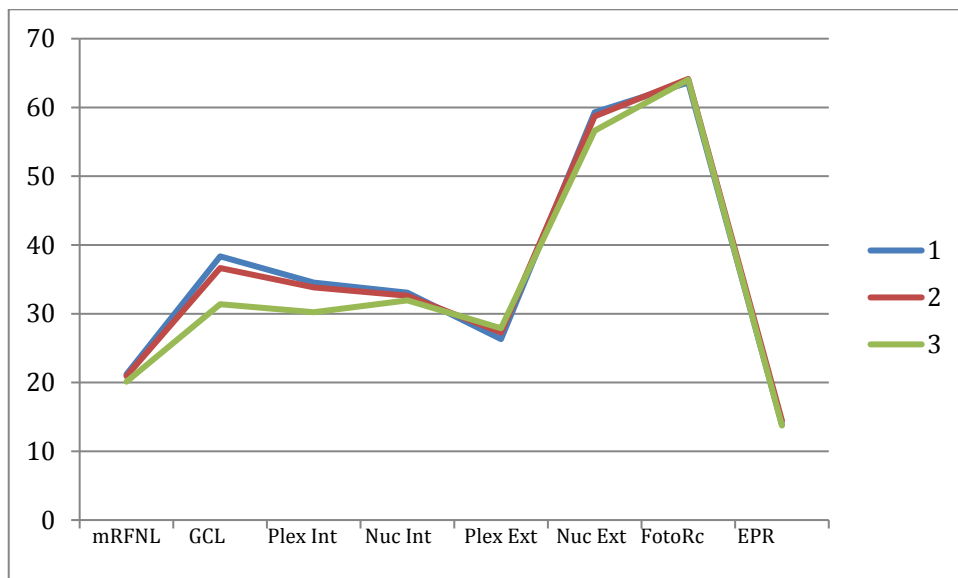
Figura 20 y 21 : Superposición de medias en las diferentes capas de la retina a nivel macular en los grupos control 1, HTO 2 y Glaucoma incipiente 3 en el sector superior interno S1y superior externo S2.

mRFNL: capa de fibras nerviosas macular, GCL: capa de células ganglionares, Plex Int: capa plexiforme interna, Nuc Int: capa nuclear interna, Plex Ext: capa plexiforme externa, Nuc Ext: capa nuclear externa, FotoRc: capa fotorreceptores, EPR: capa epitelio pigmentario de la retina.

Sector temporal interno T1



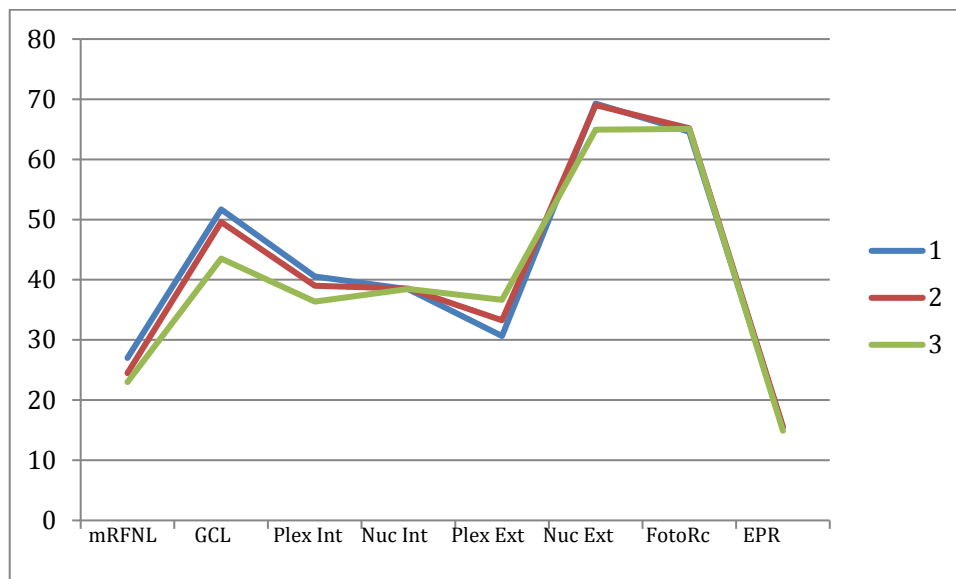
Sector temporal externo T2



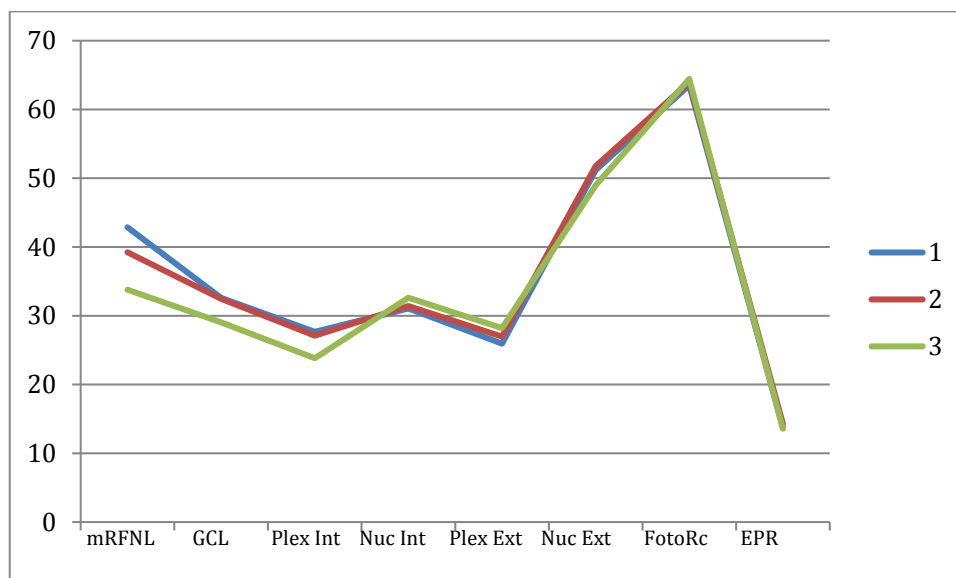
Figuras 22 y 23: Superposición de medias en las diferentes capas de la retina a nivel macular en los grupos control 1, HTO 2 y Glaucoma incipiente 3 en el sector temporal interno T1 y temporal externo T2.

mRFNL: capa de fibras nerviosas macular, GCL: capa de células ganglionares, Plex Int: capa plexiforme interna, Nuc Int: capa nuclear interna, Plex Ext: capa plexiforme externa, Nuc Ext: capa nuclear externa, FotoRc: capa fotorreceptores, EPR: capa epitelio pigmentario de la retina.

Sector inferior interno I1



Sector inferior externo I2



Figuras 24 y 25 : Superposición de medias en las diferentes capas de la retina a nivel macular en los grupos control 1, HTO 2 y Glaucoma incipiente 3 en el sector inferior interno I1 e inferior externo I2.

mRFNL: capa de fibras nerviosas macular, GCL: capa de células ganglionares, Plex Int: capa plexiforme interna, Nuc Int: capa nuclear interna, Plex Ext: capa plexiforme externa, Nuc Ext: capa nuclear externa, FotoRc: capa fotorreceptores, EPR: capa epitelio pigmentario de la retina.

3. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

En primer lugar, se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov, encontrando que los datos de la muestra sí seguían una distribución normal.

Mediante dicho test se considera la hipótesis nula (H_0) por la que la distribución de la variable es normal, y por tanto la p debería ser mayor de 0,05. Si $p < 0,05$ se rechaza la H_0 , aceptando la hipótesis alternativa (H_1), y se considera que la distribución no se ajusta a la normalidad.

Posteriormente, se realizó el test estadístico ANOVA de 1 factor (compara variables cuantitativas de cinco grupos) para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas para las variables descritas anteriormente entre los grupos de estudio, observándose diferencias significativas entre los distintos grupos en las tres capas más internas de la retina capa de fibras nerviosas macular (mRFNL), capa de células ganglionares (GCL) y capa plexiforme interna (Plex_int). No encontrando diferencias significativas entre los distintos grupos en las capas más externas de la retina a nivel macular.

Además se realizó un análisis Post-Hoc: test de Bonferroni (corrección por comparaciones múltiples). El nivel de significación se fijó en un valor de $p \leq 0,05$.

Para determinar la capacidad de discriminar la existencia o no de glaucoma, de cada una de las variables estudiadas, se realizaron curvas ROC obteniendo los valores de las áreas bajo la curva (AUC).

Por otro lado, se realizó un modelo de regresión logística que seleccionaba la mejor combinación de parámetros (con el menor número de variables) para el diagnóstico, obteniéndose una curva ROC. Se compararon las curvas ROC obtenidas de los distintos modelos para los grupos de diagnóstico para detectar si existían diferencias significativas entre ellos, es decir, si alguno de los modelos aportaba de forma significativa una mayor probabilidad estimada de enfermedad glaucomatosa. Las áreas bajo la curva se compararon mediante el test de DeLong o Chi Cuadrado.

3.1 ANÁLISIS BONFERRONI POR CAPAS DE LA RETINA

3.1.1. Análisis Bonferroni capa de fibras nerviosas maculares mRFNL

Análisis Bonferroni de los distintos sectores maculares de la capa de fibras nerviosas maculares en los cinco grupos de estudio. Se marca con letra negrita aquellos resultados estadísticamente significativos.

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
mRFNL_C0	Grupo 1	Grupo 2	0,468	,779	1,000	-1,74	2,68
	Grupo 1	Grupo 3	1,375	,952	1,000	-1,33	4,08
	Grupo 1	Grupo 4	2,500	,997	,130	-0,33	5,33
	Grupo 1	Grupo 5	2,643	1,301	,435	-1,05	6,34
	Grupo 2	Grupo 3	0,907	,960	1,000	-1,82	3,63
	Grupo 2	Grupo 4	2,032	1,004	,444	-0,82	4,88
	Grupo 2	Grupo 5	2,175	1,306	,975	-1,53	5,88
	Grupo 3	Grupo 4	1,125	1,144	1,000	-2,12	4,37
	Grupo 3	Grupo 5	1,268	1,417	1,000	-2,75	5,29
	Grupo 4	Grupo 5	0,143	1,447	1,000	-3,97	4,25

Tabla 46. Análisis Bonferroni mRFNL en el sector macular central C0.

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
mRNFL_N1	Grupo 1	Grupo 2	0,678	,699	1,000	-1,31	2,66
	Grupo 1	Grupo 3	1,278	,855	1,000	-1,15	3,70
	Grupo 1	Grupo 4	2,948	,895	,012	0,41	5,49
	Grupo 1	Grupo 5	3,591	1,167	,024	0,28	6,90
	Grupo 2	Grupo 3	0,600	,861	1,000	-1,84	3,05
	Grupo 2	Grupo 4	2,270	,901	,126	-0,29	4,83
	Grupo 2	Grupo 5	2,913	1,172	,138	-0,42	6,24
	Grupo 3	Grupo 4	1,670	1,027	1,000	-1,24	4,58
	Grupo 3	Grupo 5	2,313	1,271	,704	-1,30	5,92
	Grupo 4	Grupo 5	0,643	1,299	1,000	-3,04	4,33

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
mRFNL_N2	Grupo1	Grupo 2	3,048	1,286	,188	-0,60	6,70
	Grupo 1	Grupo 3	6,328	1,553	,001	1,92	10,74
	Grupo 1	Grupo 4	12,635	1,693	,000	7,83	17,44
	Grupo 1	Grupo 5	17,229	2,122	,000	11,20	23,26
	Grupo 2	Grupo 3	3,279	1,578	,391	-1,20	7,76
	Grupo 2	Grupo 4	9,587	1,717	,000	4,71	14,46
	Grupo 2	Grupo 5	14,181	2,140	,000	8,10	20,26
	Grupo 3	Grupo 4	6,307	1,925	,012	0,84	11,77
	Grupo 3	Grupo 5	10,902	2,311	,000	4,34	17,46
	Grupo 4	Grupo 5	4,594	2,407	,578	-2,24	11,43

Tabla 47,48. Análisis Bonferroni mRFNL en el sector nasal interno N1 (Tabla 47) y en el sector nasal externo N2 (Tabla 48).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
mRFNL_S1	Grupo 1	Grupo 2	1,415	,816	,846	-0,90	3,73
	Grupo 1	Grupo 3	3,465	,998	,006	0,63	6,30
	Grupo 1	Grupo 4	5,371	1,045	,000	2,40	8,34
	Grupo 1	Grupo 5	7,407	1,364	,000	3,54	11,28
	Grupo 2	Grupo 3	2,050	1,006	,429	-0,81	4,91
	Grupo 2	Grupo 4	3,956	1,053	,002	0,97	6,94
	Grupo 2	Grupo 5	5,992	1,369	,000	2,10	9,88
	Grupo 3	Grupo 4	1,906	1,199	1,000	-1,50	5,31
	Grupo 3	Grupo 5	3,942	1,485	,086	-0,27	8,16
	Grupo 4	Grupo 5	2,036	1,517	1,000	-2,27	6,34

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
mRFNL_S2	Grupo 1	Grupo 2	2,160	1,094	,497	-0,95	5,27
	Grupo 1	Grupo 3	6,428	1,338	,000	2,63	10,23
	Grupo 1	Grupo 4	12,124	1,401	,000	8,15	16,10
	Grupo 1	Grupo 5	18,946	1,827	,000	13,76	24,13
	Grupo 2	Grupo 3	4,268	1,348	,018	0,44	8,09
	Grupo 2	Grupo 4	9,964	1,411	,000	5,96	13,97
	Grupo 2	Grupo 5	16,786	1,835	,000	11,58	21,99
	Grupo 3	Grupo 4	5,696	1,607	,005	1,13	10,26
	Grupo 3	Grupo 5	12,518	1,990	,000	6,87	18,17
	Grupo 4	Grupo 5	6,821	2,033	,009	1,05	12,59

Tabla 49,50. Análisis Bonferroni mRFNL en el sector superior interno S1 (Tabla 49) y en el sector superior externo S2 (Tabla 50).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
mRFNL_T1	Grupo 1	Grupo 2	0,900	,423	,347	-0,30	2,10
	Grupo 1	Grupo 3	0,825	,517	1,000	-0,64	2,29
	Grupo 1	Grupo 4	0,785	,542	1,000	-0,75	2,32
	Grupo 1	Grupo 5	1,535	,707	,311	-0,47	3,54
	Grupo 2	Grupo 3	-0,075	,521	1,000	-1,56	1,41
	Grupo 2	Grupo 4	-0,115	,546	1,000	-1,66	1,43
	Grupo 2	Grupo 5	0,635	,710	1,000	-1,38	2,65
	Grupo 3	Grupo 4	-0,040	,622	1,000	-1,80	1,72
	Grupo 3	Grupo 5	0,710	,770	1,000	-1,48	2,90
	Grupo 4	Grupo 5	0,750	,786	1,000	-1,48	2,98

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
mRFNL_T2	Grupo 1	Grupo 2	0,518	,485	1,000	-0,86	1,90
	Grupo 1	Grupo 3	1,330	,594	,262	-0,36	3,02
	Grupo 1	Grupo 4	2,378	,638	,003	0,57	4,19
	Grupo 1	Grupo 5	3,097	,811	,002	0,80	5,40
	Grupo 2	Grupo 3	0,812	,598	1,000	-0,89	2,51
	Grupo 2	Grupo 4	1,860	,642	,042	0,04	3,68
	Grupo 2	Grupo 5	2,579	,814	,018	0,27	4,89
	Grupo 3	Grupo 4	1,048	,728	1,000	-1,02	3,11
	Grupo 3	Grupo 5	1,768	,883	,467	-0,74	4,28
	Grupo 4	Grupo 5	0,720	,914	1,000	-1,87	3,31

Tabla 51,52. Análisis Bonferroni mRFNL en el sector temporal interno T1(Tabla 51) y en el sector temporal externo T2 (Tabla 52).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
mRFNL_I1	Grupo 1	Grupo 2	2,948	,680	,000	1,02	4,88
	Grupo 1	Grupo 3	4,424	,832	,000	2,06	6,79
	Grupo 1	Grupo 4	6,996	,871	,000	4,52	9,47
	Grupo 1	Grupo 5	8,210	1,136	,000	4,98	11,44
	Grupo 2	Grupo 3	1,476	,838	,798	-0,90	3,86
	Grupo 2	Grupo 4	4,048	,877	,000	1,56	6,54
	Grupo 2	Grupo 5	5,262	1,141	,000	2,02	8,50
	Grupo 3	Grupo 4	2,571	,999	,108	-0,27	5,41
	Grupo 3	Grupo 5	3,786	1,237	,025	0,27	7,30
	Grupo 4	Grupo 5	1,214	1,264	1,000	-2,37	4,80

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
mRFNL_I2	Grupo 1	Grupo 2	3,519	1,148	,025	0,26	6,78
	Grupo 1	Grupo 3	8,976	1,405	,000	4,99	12,96
	Grupo 1	Grupo 4	16,684	1,490	,000	12,45	20,91
	Grupo 1	Grupo 5	19,758	1,919	,000	14,31	25,20
	Grupo 2	Grupo 3	5,457	1,415	,002	1,44	9,48
	Grupo 2	Grupo 4	13,164	1,500	,000	8,91	17,42
	Grupo 2	Grupo 5	16,238	1,926	,000	10,77	21,71
	Grupo 3	Grupo 4	7,707	1,704	,000	2,87	12,54
	Grupo 3	Grupo 5	10,781	2,089	,000	4,85	16,71
	Grupo 4	Grupo 5	3,074	2,147	1,000	-3,02	9,17

Tabla 53,54. Análisis Bonferroni mRFNL en el sector inferior I1(Tabla 53) y en el sector temporal inferior I2 (Tabla 54).

3.1.2. Análisis Bonferroni capa de capa de células ganglionares

Análisis Bonferroni de los distintos sectores maculares de la capa de células ganglionares en los cinco grupos de estudio. Se marca con letra negrita aquellos resultados estadísticamente significativos.

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
GCL_C0	Grupo 1	Grupo 2	-2,297	1,167	,505	-5,61	1,02
	Grupo 1	Grupo 3	-2,966	1,428	,390	-7,02	1,09
	Grupo 1	Grupo 4	0,409	1,495	1,000	-3,83	4,65
	Grupo 1	Grupo 5	0,838	1,950	1,000	-4,70	6,37
	Grupo 2	Grupo 3	-0,669	1,439	1,000	-4,75	3,42
	Grupo 2	Grupo 4	2,706	1,505	,737	-1,57	6,98
	Grupo 2	Grupo 5	3,135	1,958	1,000	-2,42	8,69
	Grupo 3	Grupo 4	3,375	1,715	,505	-1,49	8,24
	Grupo 3	Grupo 5	3,804	2,124	,748	-2,23	9,83
	Grupo 4	Grupo 5	0,429	2,169	1,000	-5,73	6,59

Tabla 55. Análisis Bonferroni GCL en sector macular central C0 (Tabla 55).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
CGL_N1	Grupo 1	Grupo 2	0,786	1,379	1,000	-3,13	4,70
	Grupo 1	Grupo 3	5,813	1,686	,007	1,03	10,60
	Grupo 1	Grupo 4	11,714	1,766	,000	6,70	16,73
	Grupo 1	Grupo 5	18,786	2,303	,000	12,25	25,32
	Grupo 2	Grupo 3	5,027	1,699	,035	0,20	9,85
	Grupo 2	Grupo 4	10,929	1,778	,000	5,88	15,98
	Grupo 2	Grupo 5	18,000	2,313	,000	11,43	24,57
	Grupo 3	Grupo 4	5,902	2,026	,040	0,15	11,65
	Grupo 3	Grupo 5	12,973	2,508	,000	5,85	20,09
	Grupo 4	Grupo 5	7,071	2,562	,063	-0,20	14,35

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
GCL_N2	Grupo 1	Grupo 2	-0,201	,932	1,000	-2,85	2,45
	Grupo 1	Grupo 3	2,984	1,123	,085	-0,20	6,17
	Grupo 1	Grupo 4	7,206	1,223	,000	3,73	10,68
	Grupo 1	Grupo 5	10,980	1,530	,000	6,64	15,32
	Grupo 2	Grupo 3	3,185	1,135	,055	-0,04	6,41
	Grupo 2	Grupo 4	7,407	1,234	,000	3,90	10,91
	Grupo 2	Grupo 5	11,181	1,539	,000	6,81	15,55
	Grupo 3	Grupo 4	4,221	1,384	,026	,29	8,15
	Grupo 3	Grupo 5	7,996	1,661	,000	3,28	12,71
	Grupo 4	Grupo 5	3,774	1,731	,304	-1,14	8,69

Tabla 56,57. Análisis Bonferroni GCL en el sector nasal interno N1 (Tabla 56) y en el sector nasal externo N2 (Tabla 57).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
GCL_S1	Grupo 1	Grupo 2	1,700	1,179	1,000	-1,65	5,05
	Grupo 1	Grupo 3	6,324	1,442	,000	2,23	10,42
	Grupo 1	Grupo 4	13,279	1,510	,000	8,99	17,57
	Grupo 1	Grupo 5	22,708	1,970	,000	17,12	28,30
	Grupo 2	Grupo 3	4,624	1,453	,017	0,50	8,75
	Grupo 2	Grupo 4	11,579	1,521	,000	7,26	15,90
	Grupo 2	Grupo 5	21,008	1,978	,000	15,39	26,62
	Grupo 3	Grupo 4	6,955	1,733	,001	2,04	11,87
	Grupo 3	Grupo 5	16,384	2,145	,000	10,29	22,47
	Grupo 4	Grupo 5	9,429	2,191	,000	3,21	15,65

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
GCL_S2	Grupo 1	Grupo 2	0,921	,663	1,000	-0,96	2,80
	Grupo 1	Grupo 3	3,297	,811	,001	0,99	5,60
	Grupo 1	Grupo 4	6,949	,849	,000	4,54	9,36
	Grupo 1	Grupo 5	10,913	1,108	,000	7,77	14,06
	Grupo 2	Grupo 3	2,376	,817	,041	0,06	4,70
	Grupo 2	Grupo 4	6,028	,855	,000	3,60	8,46
	Grupo 2	Grupo 5	9,992	1,113	,000	6,83	13,15
	Grupo 3	Grupo 4	3,652	,974	,002	0,89	6,42
	Grupo 3	Grupo 5	7,616	1,207	,000	4,19	11,04
	Grupo 4	Grupo 5	3,964	1,233	,015	0,47	7,46

Tabla 58,59. Análisis Bonferroni GCL en el sector superior interno S1 (Tabla 58) y en el sector superior externo S2 (Tabla 59).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
GCL_T1	Grupo 1	Grupo 2	2,356	1,256	,621	-1,21	5,92
	Grupo 1	Grupo 3	8,161	1,536	,000	3,80	12,52
	Grupo 1	Grupo 4	17,241	1,608	,000	12,68	21,81
	Grupo 1	Grupo 5	23,920	2,098	,000	17,96	29,88
	Grupo 2	Grupo 3	5,805	1,548	,002	1,41	10,20
	Grupo 2	Grupo 4	14,885	1,620	,000	10,29	19,48
	Grupo 2	Grupo 5	21,563	2,107	,000	15,58	27,54
	Grupo 3	Grupo 4	9,080	1,845	,000	3,84	14,32
	Grupo 3	Grupo 5	15,759	2,285	,000	9,27	22,25
	Grupo 4	Grupo 5	6,679	2,334	,047	0,05	13,30

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
GCL_T2	Grupo 1	Grupo 2	1,561	,860	,709	-0,88	4,00
	Grupo 1	Grupo 3	6,837	1,051	,000	3,85	9,82
	Grupo 1	Grupo 4	12,097	1,130	,000	8,89	15,31
	Grupo 1	Grupo 5	17,212	1,436	,000	13,13	21,29
	Grupo 2	Grupo 3	5,276	1,060	,000	2,27	8,28
	Grupo 2	Grupo 4	10,535	1,138	,000	7,31	13,77
	Grupo 2	Grupo 5	15,651	1,442	,000	11,56	19,75
	Grupo 3	Grupo 4	5,260	1,289	,001	1,60	8,92
	Grupo 3	Grupo 5	10,375	1,564	,000	5,93	14,82
	Grupo 4	Grupo 5	5,115	1,618	,018	0,52	9,71

Tabla 60,61. Análisis Bonferroni GCL en el sector temporal interno T1 (Tabla 60) y en el sector temporal externo T2 (Tabla 61).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
GCL_I1	Grupo 1	Grupo 2	2,761	1,525	,717	-1,57	7,09
	Grupo 1	Grupo 3	8,817	1,865	,000	3,52	14,11
	Grupo 1	Grupo 4	16,848	1,952	,000	11,31	22,39
	Grupo 1	Grupo 5	23,206	2,547	,000	15,97	30,44
	Grupo 2	Grupo 3	6,056	1,879	,015	0,72	11,39
	Grupo 2	Grupo 4	14,087	1,966	,000	8,51	19,67
	Grupo 2	Grupo 5	20,444	2,558	,000	13,18	27,71
	Grupo 3	Grupo 4	8,031	2,240	,004	1,67	14,39
	Grupo 3	Grupo 5	14,388	2,774	,000	6,51	22,26
	Grupo 4	Grupo 5	6,357	2,834	,260	-1,69	14,40

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
GCL_I2	Grupo 1	Grupo 2	-0,263	,779	1,000	-2,48	1,95
	Grupo 1	Grupo 3	3,166	,953	,011	,46	5,87
	Grupo 1	Grupo 4	7,197	1,010	,000	4,33	10,07
	Grupo 1	Grupo 5	8,554	1,302	,000	4,86	12,25
	Grupo 2	Grupo 3	3,429	,960	,004	0,70	6,16
	Grupo 2	Grupo 4	7,460	1,017	,000	4,57	10,35
	Grupo 2	Grupo 5	8,817	1,307	,000	5,11	12,53
	Grupo 3	Grupo 4	4,031	1,156	,006	0,75	7,31
	Grupo 3	Grupo 5	5,388	1,417	,002	1,36	9,41
	Grupo 4	Grupo 5	1,357	1,457	1,000	-2,78	5,49

Tabla 62,63. Análisis Bonferroni GCL en el sector inferior interno I1 (Tabla 62) y en el sector inferior externo I2 (Tabla 63).

3.1.3. Análisis Bonferroni capa plexiforme interna.

Análisis Bonferroni de los distintos sectores maculares de la capa plexiforme interna en los cinco grupos de estudio. Se marca con letra negrita aquellos resultados estadísticamente significativos.

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
PlexInt_C0	Grupo 1	Grupo 2	-0,229	,956	1,000	-2,94	2,49
	Grupo 1	Grupo 3	-0,655	1,170	1,000	-3,98	2,67
	Grupo 1	Grupo 4	1,577	1,225	1,000	-1,90	5,05
	Grupo 1	Grupo 5	1,613	1,598	1,000	-2,92	6,15
	Grupo 2	Grupo 3	-0,427	1,179	1,000	-3,77	2,92
	Grupo 2	Grupo 4	1,806	1,233	1,000	-1,70	5,31
	Grupo 2	Grupo 5	1,841	1,604	1,000	-2,71	6,40
	Grupo 3	Grupo 4	2,232	1,405	1,000	-1,76	6,22
	Grupo 3	Grupo 5	2,268	1,740	1,000	-2,67	7,21
	Grupo 4	Grupo 5	0,036	1,777	1,000	-5,01	5,08

Tabla 64. Análisis Bonferroni PlexInt en el sector macular central C0 (Tabla 64).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
PlexInt_N1	Grupo 1	Grupo 2	4,005	1,852	,317	-1,25	9,26
	Grupo 1	Grupo 3	6,321	2,264	,058	-0,11	12,75
	Grupo 1	Grupo 4	9,906	2,371	,000	3,18	16,64
	Grupo 1	Grupo 5	13,799	3,093	,000	5,02	22,58
	Grupo 2	Grupo 3	2,316	2,282	1,000	-4,16	8,79
	Grupo 2	Grupo 4	5,901	2,388	,143	-0,88	12,68
	Grupo 2	Grupo 5	9,794	3,106	,019	0,98	18,61
	Grupo 3	Grupo 4	3,585	2,720	1,000	-4,14	11,31
	Grupo 3	Grupo 5	7,478	3,368	,276	-2,08	17,04
	Grupo 4	Grupo 5	3,893	3,441	1,000	-5,88	13,66

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
PlexInt_N2	Grupo 1	Grupo 2	1,692	1,092	1,000	-1,41	4,79
	Grupo 1	Grupo 3	5,222	1,319	,001	1,48	8,97
	Grupo 1	Grupo 4	7,749	1,438	,000	3,67	11,83
	Grupo 2	Grupo 3	3,529	1,340	,091	-0,28	7,33
	Grupo 2	Grupo 4	6,057	1,457	,000	1,92	10,19
	Grupo 2	Grupo 5	8,217	1,817	,000	3,06	13,38
	Grupo 3	Grupo 4	2,528	1,634	1,000	-2,11	7,17
	Grupo 3	Grupo 5	4,688	1,961	,178	-0,88	10,26
	Grupo 4	Grupo 5	2,160	2,043	1,000	-3,64	7,96
	Grupo 1	Grupo 2	1,692	1,092	1,000	-1,41	4,79

Tabla 65,66. Análisis Bonferroni PlexInt en el sector nasal interno N1 (Tabla 65) y en el sector nasal externo N2 (Tabla 66).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
PlexInt_S1	Grupo 1	Grupo 2	0,921	,998	1,000	-1,91	3,75
	Grupo 1	Grupo 3	4,266	1,220	,006	0,80	7,73
	Grupo 1	Grupo 4	7,949	1,278	,000	4,32	11,58
	Grupo 1	Grupo 5	13,342	1,667	,000	8,61	18,07
	Grupo 2	Grupo 3	3,345	1,230	,071	-0,15	6,84
	Grupo 2	Grupo 4	7,028	1,287	,000	3,37	10,68
	Grupo 2	Grupo 5	12,421	1,674	,000	7,67	17,17
	Grupo 3	Grupo 4	3,683	1,466	,128	-0,48	7,85
	Grupo 3	Grupo 5	9,076	1,815	,000	3,92	14,23
	Grupo 4	Grupo 5	5,393	1,854	,041	0,13	10,66

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
PlexInt_S2	Grupo 1	Grupo 2	1,429	,693	,404	-0,54	3,39
	Grupo 1	Grupo 3	4,594	,847	,000	2,19	7,00
	Grupo 1	Grupo 4	7,214	,887	,000	4,70	9,73
	Grupo 1	Grupo 5	8,571	1,157	,000	5,29	11,86
	Grupo 2	Grupo 3	3,165	,854	,003	0,74	5,59
	Grupo 3	Grupo 4	5,786	,893	,000	3,25	8,32
	Grupo 3	Grupo 5	7,143	1,162	,000	3,84	10,44
	Grupo 3	Grupo 4	2,621	1,018	,107	-0,27	5,51
	Grupo 3	Grupo 5	3,978	1,260	,018	0,40	7,55
	Grupo 4	Grupo 5	1,357	1,287	1,000	-2,30	5,01

Tabla 67,68. Análisis Bonferroni PlexInt en el sector superior interno S1 (Tabla 67) y en el sector superior externo S2 (Tabla 68).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
PlexInt_T1	Grupo 1	Grupo 2	0,848	,873	1,000	-1,63	3,33
	Grupo 1	Grupo 3	3,473	1,067	,013	0,44	6,50
	Grupo 1	Grupo 4	7,134	1,118	,000	3,96	10,31
	Grupo 1	Grupo 5	11,563	1,458	,000	7,42	15,70
	Grupo 2	Grupo 3	2,625	1,076	,156	-0,43	5,68
	Grupo 2	Grupo 4	6,286	1,126	,000	3,09	9,48
	Grupo 2	Grupo 5	10,714	1,464	,000	6,56	14,87
	Grupo 3	Grupo 4	3,661	1,282	,048	0,02	7,30
	Grupo 3	Grupo 5	8,089	1,588	,000	3,58	12,60
	Grupo 4	Grupo 5	4,429	1,622	,069	-0,18	9,03

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
PlexInt_T2	Grupo 1	Grupo 2	0,826	,596	1,000	-0,87	2,52
	Grupo 1	Grupo 3	4,433	,729	,000	2,36	6,50
	Grupo 1	Grupo 4	6,844	,783	,000	4,62	9,07
	Grupo 1	Grupo 5	10,580	,995	,000	7,75	13,41
	Grupo 2	Grupo 3	3,607	,734	,000	1,52	5,69
	Grupo 2	Grupo 4	6,018	,788	,000	3,78	8,26
	Grupo 2	Grupo 5	9,754	,999	,000	6,92	12,59
	Grupo 3	Grupo 4	2,411	,893	,075	-0,12	4,95
	Grupo 3	Grupo 5	6,147	1,084	,000	3,07	9,22
	Grupo 4	Grupo 5	3,736	1,121	,010	0,55	6,92

Tabla 69,70. Análisis Bonferroni PlexInt en el sector temporal interno T1 (Tabla 69) y en el sector temporal externo T2 (Tabla 70).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
PlexInt_I1	Grupo 1	Grupo 2	4,159	1,470	,052	-,02	8,33
	Grupo 1	Grupo 3	6,948	1,798	,002	1,84	12,05
	Grupo 1	Grupo 4	12,060	1,883	,000	6,71	17,40
	Grupo 1	Grupo 5	14,524	2,456	,000	7,55	21,50
	Grupo 2	Grupo 3	2,789	1,812	1,000	-2,36	7,93
	Grupo 2	Grupo 4	7,901	1,896	,000	2,52	13,28
	Grupo 2	Grupo 5	10,365	2,466	,000	3,36	17,37
	Grupo 3	Grupo 4	5,112	2,160	,189	-1,02	11,24
	Grupo 3	Grupo 5	7,576	2,675	,051	-0,02	15,17
	Grupo 4	Grupo 5	2,464	2,732	1,000	-5,29	10,22

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
PlexInt_I2	Grupo 1	Grupo 2	1,040	,759	1,000	-1,12	3,20
	Grupo 1	Grupo 3	4,339	,929	,000	1,70	6,98
	Grupo 1	Grupo 4	7,152	,985	,000	4,36	9,95
	Grupo 1	Grupo 5	6,652	1,268	,000	3,05	10,25
	Grupo 2	Grupo 3	3,299	,936	,005	0,64	5,96
	Grupo 2	Grupo 4	6,111	,992	,000	3,30	8,93
	Grupo 2	Grupo 5	5,611	1,274	,000	1,99	9,23
	Grupo 3	Grupo 4	2,813	1,127	,134	-,39	6,01
	Grupo 3	Grupo 5	2,313	1,381	,957	-1,61	6,23
	Grupo 4	Grupo 5	-0,500	1,420	1,000	-4,53	3,53

Tabla 71,72. Análisis Bonferroni PlexInt en el sector inferior interno I1 (Tabla 71) y en el sector inferior externo I2 (Tabla 72).

3.1.4. Análisis Bonferroni Capa De Fibras Peripapilar Del Nervio Óptico

Análisis Bonferroni de los distintos sectores de la capa fibras peripapilar en los 5 grupos de estudio. Se marca con letra negrita aquellos resultados estadísticamente significativos.

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
FNO_G	Grupo 1	Grupo 2	2,542	1,647	1,000	-2,13	7,22
	Grupo 1	Grupo 3	17,184	2,014	,000	11,47	22,90
	Grupo 1	Grupo 4	34,585	2,109	,000	28,60	40,57
	Grupo 1	Grupo 5	48,693	2,751	,000	40,88	56,50
	Grupo 2	Grupo 3	14,642	2,030	,000	8,88	20,40
	Grupo 2	Grupo 4	32,044	2,124	,000	26,01	38,07
	Grupo 2	Grupo 5	46,151	2,763	,000	38,31	53,99
	Grupo 3	Grupo 4	17,402	2,420	,000	10,53	24,27
	Grupo 3	Grupo 5	31,509	2,996	,000	23,00	40,01
	Grupo 4	Grupo 5	14,107	3,061	,000	5,42	22,80

Tabla 73. Análisis Bonferroni FNO global (Tabla 73).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
FNO_T	Grupo 1	Grupo 2	1,658	1,996	1,000	-4,01	7,32
	Grupo 1	Grupo 3	1,401	2,441	1,000	-5,53	8,33
	Grupo 1	Grupo 4	15,825	2,556	,000	8,57	23,08
	Grupo 1	Grupo 5	23,396	3,335	,000	13,93	32,86
	Grupo 2	Grupo 3	-0,257	2,460	1,000	-7,24	6,73
	Grupo 2	Grupo 4	14,167	2,574	,000	6,86	21,47
	Grupo 2	Grupo 5	21,738	3,348	,000	12,23	31,24
	Grupo 3	Grupo 4	14,424	2,933	,000	6,10	22,75
	Grupo 3	Grupo 5	21,996	3,631	,000	11,69	32,30
	Grupo 4	Grupo 5	7,571	3,710	,426	-2,96	18,10

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
FNO_TS	Grupo 1	Grupo 2	0,887	4,858	1,000	-14,68	12,90
	Grupo 1	Grupo 3	27,813	5,942	0,000	10,95	44,68
	Grupo 1	Grupo 4	48,970	6,221	0,000	31,31	66,63
	Grupo 1	Grupo 5	61,970	8,116	0,000	38,93	85,01
	Grupo 2	Grupo 3	28,701	5,988	0,000	11,70	45,70
	Grupo 2	Grupo 4	49,857	6,265	0,000	32,07	67,64
	Grupo 2	Grupo 5	62,857	8,150	0,000	39,72	85,99
	Grupo 3	Grupo 4	21,156	7,138	0,034	0,89	41,42
	Grupo 3	Grupo 5	34,156	8,838	0,002	9,07	59,25
	Grupo 4	Grupo 5	13,000	9,029	1,000	-12,63	38,63

Tabla 74,75. Análisis Bonferroni FNO en el sector temporal T (Tabla 74) y en el sector temporal superior TS (Tabla 75).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
FNO_NS	Grupo 1	Grupo 2	6,768	3,469	,525	-3,08	16,62
	Grupo 1	Grupo 3	22,358	4,242	,000	10,31	34,40
	Grupo 1	Grupo 4	35,010	4,442	,000	22,40	47,62
	Grupo 1	Grupo 5	55,974	5,795	,000	39,52	72,42
	Grupo 2	Grupo 3	15,590	4,275	,003	3,45	27,73
	Grupo 2	Grupo 4	28,242	4,473	,000	15,54	40,94
	Grupo 2	Grupo 5	49,206	5,819	,000	32,69	65,73
	Grupo 3	Grupo 4	12,652	5,096	,139	-1,82	27,12
	Grupo 3	Grupo 5	33,616	6,311	,000	15,70	51,53
	Grupo 4	Grupo 5	20,964	6,446	,013	2,66	39,26

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
FNO_N	Grupo 1	Grupo 2	3,354	2,382	1,000	-3,41	10,12
	Grupo 1	Grupo 3	16,415	2,913	,000	8,15	24,68
	Grupo 1	Grupo 4	26,442	3,050	,000	17,78	35,10
	Grupo 1	Grupo 5	39,370	3,979	,000	28,08	50,67
	Grupo 2	Grupo 3	13,061	2,935	,000	4,73	21,39
	Grupo 2	Grupo 4	23,087	3,071	,000	14,37	31,81
	Grupo 2	Grupo 5	36,016	3,995	,000	24,67	47,36
	Grupo 3	Grupo 4	10,027	3,499	,046	0,09	19,96
	Grupo 3	Grupo 5	22,955	4,333	,000	10,66	35,26
	Grupo 4	Grupo 5	12,929	4,426	,039	0,36	25,49

Tabla 76,77. Análisis Bonferroni FNO en el sector nasal superior NS (Tabla 76) y en el sector nasal N (Tabla 77).

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
FNO_NI	Grupo 1	Grupo 2	2,735	4,010	1,000	-8,65	14,12
	Grupo 1	Grupo 3	25,779	4,905	,000	11,86	39,70
	Grupo 1	Grupo 4	46,453	5,135	,000	31,88	61,03
	Grupo 1	Grupo 5	68,203	6,700	,000	49,18	87,22
	Grupo 2	Grupo 3	23,044	4,943	,000	9,01	37,08
	Grupo 2	Grupo 4	43,718	5,171	,000	29,04	58,40
	Grupo 2	Grupo 5	65,468	6,727	,000	46,37	84,57
	Grupo 3	Grupo 4	20,674	5,892	,006	3,95	37,40
	Grupo 3	Grupo 5	42,424	7,296	,000	21,71	63,14
	Grupo 4	Grupo 5	21,750	7,453	,039	0,59	42,91

Variable	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias (A-B)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
FNO_TI	Grupo 1	Grupo 2	2,879	3,749	1,000	-7,76	13,52
	Grupo 1	Grupo 3	27,983	4,584	,000	14,97	41,00
	Grupo 1	Grupo 4	62,331	4,800	,000	48,70	75,96
	Grupo 1	Grupo 5	80,474	6,262	,000	62,70	98,25
	Grupo 2	Grupo 3	25,104	4,620	,000	11,99	38,22
	Grupo 2	Grupo 4	59,452	4,834	,000	45,73	73,17
	Grupo 2	Grupo 5	77,595	6,288	,000	59,74	95,45
	Grupo 3	Grupo 4	34,348	5,507	,000	18,71	49,98
	Grupo 3	Grupo 5	52,491	6,820	,000	33,13	71,85
	Grupo 4	Grupo 5	18,143	6,966	,099	-1,63	37,92

Tabla 78,79. Análisis Bonferroni FNO en el sector nasal inferior NI (Tabla 78) y en el sector temporal inferior TI (Tabla 79).

4. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LAS DISTINTAS CAPAS DE LA RETINA EN LOS DISTINTOS GRUPOS.

Una vez realizada la comparación entre los diferentes grupos y habiendo demostrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ellos, en muchos de los sectores de las tras capas internas de la retina a nivel macular, se realiza a continuación la valoración de la capacidad de discriminación de le dichos parámetros.

Con la finalidad de determinar dicha capacidad existente para distinguir entre pacientes hipertensos oculares, glaucomatosos y controles de cada una de las capas internas de la retina a nivel macular, se establecieron y calcularon las curvas ROC.

La capacidad de discriminación de un test diagnóstico se basa en su habilidad para diferenciar entre pacientes sanos y enfermos. Para esto, se utiliza el área bajo la curva ROC (AUC). El AUC refleja la capacidad que es un determinado test para diferenciar o discriminar entre sujetos con o sin la enfermedad a lo largo de todo el rango de puntos de corte posibles.

Para comprender el concepto de la capacidad discriminativa de sujetos enfermos, debemos pensar que el eje Y del gráfico de una curva ROC representa la proporción de verdaderos positivos sobre el total de sujetos a estudio (sensibilidad), y que el eje X corresponde a la proporción de falsos positivos sobre el total de sujetos sanos (1- especificidad). Lo que explicado de

otra manera, podría entenderse como la proporción de verdaderos positivos en el eje Y y la proporción de falsos positivos en el eje X para cada punto de corte de un test diagnóstico cuya escala de medición es continua.

Como línea de referencia o línea de no discriminación, se dibuja una línea desde el punto 0 y el punto 1. Esta línea representa la que sería la curva ROC de un test diagnóstico que no es capaz de diferenciar entre sujetos sanos y enfermos, debido a que cada punto de corte en esta línea tiene la misma proporción de verdaderos positivos y falsos positivos. Un test diagnóstico será mejor o tendrá mejor capacidad discriminativa, en la medida que sus puntos de corte se alejen más de la línea de no discriminación o línea de referencia en la zona izquierda y superior del gráfico, acercándose de este modo el valor AUC a 1 (test diagnóstico perfecto).

Posteriormente también se realizaron los cálculos para índice de Youden. Dicho índice marca el punto de corte de una escala continua que determina la sensibilidad y especificidad más alta, calculado según la fórmula (sensibilidad + especificidad -1). Es preciso aclarar que el índice de Youden identifica el punto de corte que determina la sensibilidad y especificidad más alta conjuntamente (para un mismo punto), sin embargo, dicho punto de corte no es necesariamente el que determina la sensibilidad ni la especificidad más alta que podría tener el test, que suelen ser puntos que no coinciden. Por lo tanto, no será recomendable utilizarlo en aquellos casos en los que busquemos un test altamente sensible o altamente específico.

4.1 CAPACIDAD DISCRIMINATIVA MACULAR ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1) E HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2).

4.1.1 Capa de fibras nerviosas macular.

En el estudio de los parámetros maculares para discriminar entre el grupo 1 (controles) y el grupo 2 (hipertensos oculares), solo dos valores de la capa de fibras macular tuvieron capacidad discriminativa. El parámetro con mejor área bajo la curva ROC fue el inferior interno I1 con un AUC de 0,676 y su índice de Youden obtuvo un valor de 0.316 (sensibilidad del 30% y una especificidad del 95%). También mostró capacidad discriminativa el parámetro inferior externo I2, con AUC 0,641.

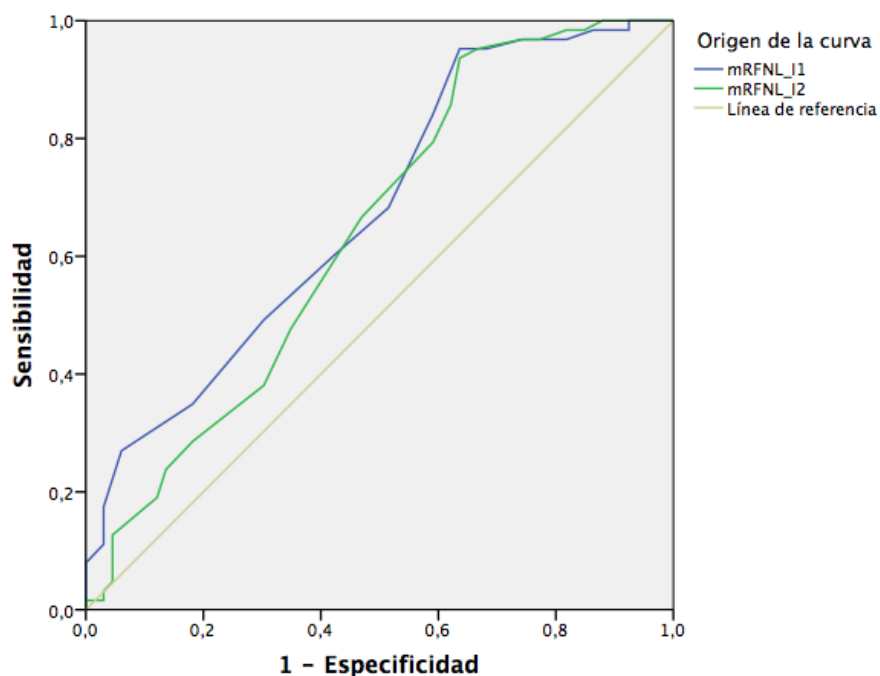


Figura 25. Curva ROC del parámetro mRFNL para discriminar entre controles e hipertensos oculares.

4.2 CAPACIDAD DISCRIMINATIVA MACULAR ENTRE EL GRUPO CONTROL (GRUPO 1) Y GLAUCOMA INCIPIENTE (GRUPO 3).

4.2.1 Capa de fibras nerviosas macular.

En el estudio de los parámetros maculares para discriminar entre el grupo 1 (controles) y el grupo 3 (glaucoma incipiente), cuatro valores de la capa de fibras macular tuvieron capacidad discriminativa. El parámetro con mejor área bajo la curva ROC fue el inferior externo I2 con AUC 0,84 y su índice de Youden obtuvo un valor de 0.558 (sensibilidad del 65% y una especificidad del 91%). También mostraron capacidad discriminativa el parámetro inferior interno I1 con un área bajo la curva de 0,77, el parámetro nasal externo N2 con AUC de 0,72, el parámetro superior interno S1 con AUC 0,70 y por último el parámetro superior externo S2 con AUC 0,76.

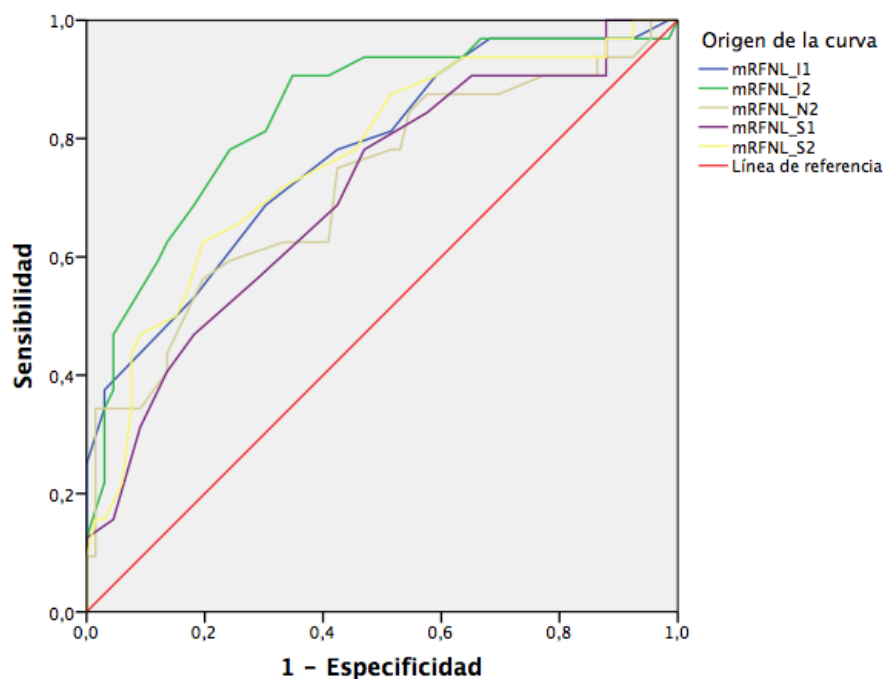


Figura 26. Curva ROC del parámetro mRFNL para discriminar entre controles y glaucoma incipiente.

4.2.2. Capa de células ganglionares.

En el estudio de los parámetros maculares para discriminar entre el grupo 1 (controles) y el grupo 3 (glaucoma incipiente), siete valores de la capa de células ganglionares presentaron capacidad discriminativa. El parámetro con mejor área bajo la curva ROC fue el temporal externo T2 con AUC 0,86 y su índice de Youden obtuvo un valor de 0.594 (sensibilidad del 88% y una especificidad del 72%). También mostraron capacidad discriminativa el parámetro inferior interno I1 con un área bajo la curva de 0,78, el parámetro inferior externo I2 con AUC 0,72, el parámetro nasal interno N1 con AUC de 0,69, el parámetro superior interno S1 con AUC 0,76 , el parámetro superior externo S2 con AUC 0,72, el parámetro temporal interno T1 con AUC 0,81.

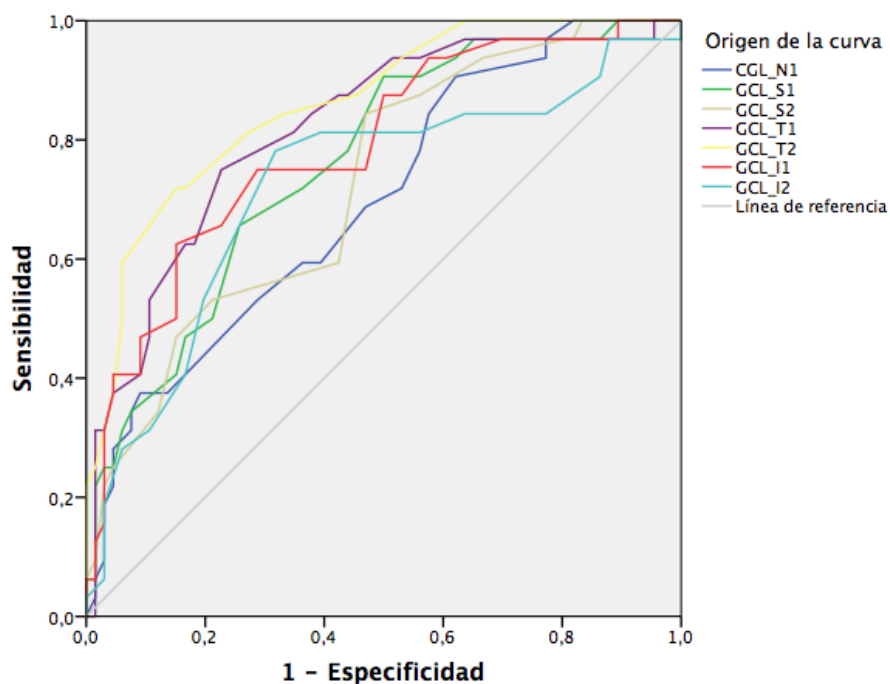


Figura 27. Curva ROC del parámetro GCL para discriminar entre controles y glaucoma incipiente.

4.2.3. Capa de plexiforme interna.

En el estudio de los parámetros maculares para discriminar entre el grupo 1 (controles) y el grupo 3 (glaucoma incipiente), siete valores de la capa plexiforme mostraron capacidad discriminativa. El parámetro con mejor área bajo la curva ROC fue el temporal externo T2 con AUC 0,83 y su índice de Youden obtuvo un valor de 0.491 (sensibilidad del 80% y una especificidad del 69%). También mostraron capacidad discriminativa el parámetro inferior interno I1 con un área bajo la curva de 0,73, el parámetro inferior externo I2 con AUC 0,76, el parámetro nasal externo N2 con AUC de 0,71, el parámetro superior interno S1 con AUC 0,70, el parámetro superior externo S2 con AUC 0,81, el parámetro temporal interno T1 con AUC 0,71.

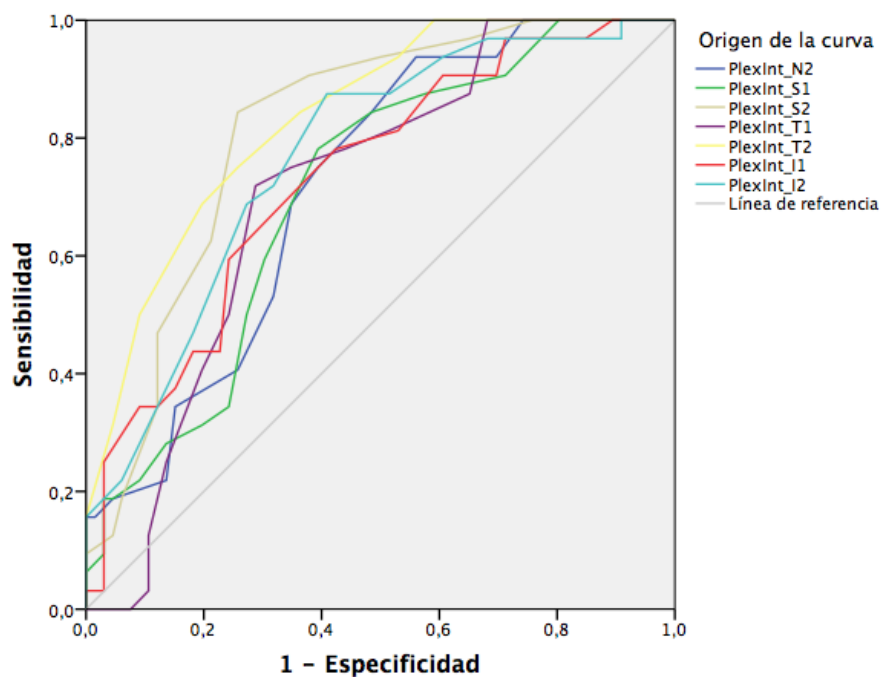


Figura 28. Curva ROC del parámetro Plex Int para discriminar entre controles y glaucoma incipiente.

4.2.4. Capa de fibras nerviosas del nervio óptico.

En el estudio de los parámetros maculares para discriminar entre el grupo 1 (controles) y el grupo 3 (glaucoma incipiente), todos los sectores demostraron capacidad discriminativa. El parámetro con mejor área bajo la curva ROC fue el sector global G AUC 0,91 y su índice de Youden obtuvo un valor de 0.768 (sensibilidad del 89% y una especificidad del 88%). También mostraron capacidad discriminativa, sector temporal superior TS con AUC 0,86, sector nasal superior NS con AUC 0,79, sector nasal N con AUC 0,80, sector nasal inferior NI con AUC 0,81, sector temporal inferior TI con AUC 0,81 y sector temporal T con AUC 0,55.

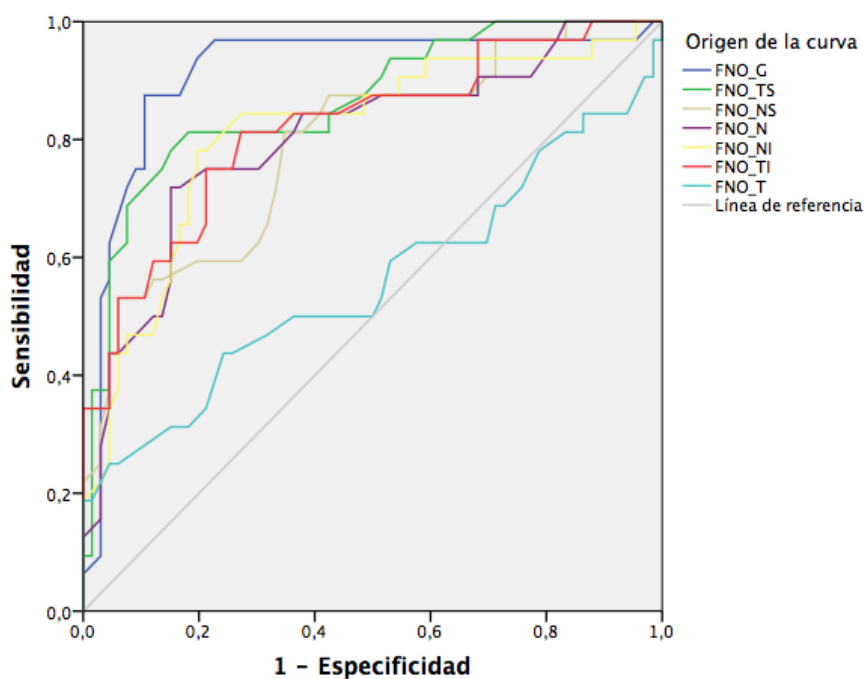


Figura 29. Curva ROC del parámetro FNO para discriminar entre controles y glaucoma incipiente.

Una vez calculados los parámetros con mejor área bajo la curva para discriminar entre sujetos control grupo 1 y sujetos con glaucoma incipiente grupo 3, se realizaron comparaciones con el test DeLong de las diferentes curvas ROC obtenidas de los valores maculares con mayor AUC: mRFNL_I2, GCL_T2, PlexInt_T2 y el parámetro de la capa de fibras del nervio óptico con mejor AUC FNO_G.

En todas la comparaciones de estas curvas ROC realizadas con el test DeLong se concluyó que estas curvas ROC de los parámetros maculares y el parámetro de la capa de fibras del nervio óptico no presentan diferencias significativas comparadas entre sí, es decir, no se demuestra superioridad en la capacidad diagnóstica de los parámetros maculares respecto a la capa de fibras peripapilar y viceversa.

4.3 CAPACIDAD DISCRIMINATIVA MACULAR ENTRE EL GRUPO DE HIPERTENSOS OCULARES (GRUPO 2) Y GLAUCOMA INICIPIENTE (GRUPO 3).

4.3.1. Capa de fibras nerviosas macular.

En el estudio de los parámetros maculares para discriminar entre el grupo 2 (hipertensos) y el grupo 3 (glaucoma incipiente), dos valores de la capa de fibras macular tuvieron capacidad discriminativa. El parámetro con mejor área bajo la curva ROC fue el inferior externo I2 con AUC 0,78 y su índice de Youden obtuvo un valor de 0.223 (sensibilidad del 89% y una especificidad del 34%). También mostró capacidad discriminativa el parámetro superior externo S2 con AUC 0,68.

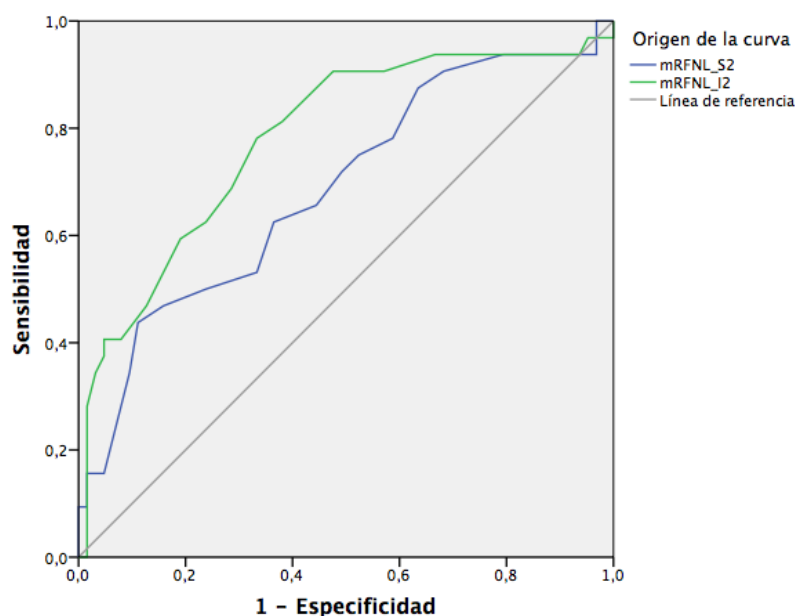


Figura 30. Curva ROC del parámetro mRFNL para discriminar entre controles e hipertensos oculares.

4.3.2. Capa de células ganglionares.

En el estudio de los parámetros maculares para discriminar entre el grupo 2 (hipertensos) y el grupo 3 (glaucoma incipiente), siete valores de la capa de células ganglionares presentaron capacidad discriminativa. El parámetro con mejor área bajo la curva ROC fue el temporal interno T1 con AUC 0,75 y su índice de Youden obtuvo un valor de 0.416 (sensibilidad del 60% y una especificidad del 81%). También mostraron capacidad discriminativa el parámetro inferior externo I2 con AUC 0,72, el parámetro nasal interno N1 con AUC de 0,66, el parámetro superior interno S1 con AUC 0,72, el parámetro superior externo S2 con AUC 0,65 y por último el parámetro temporal externo T2 0,72.

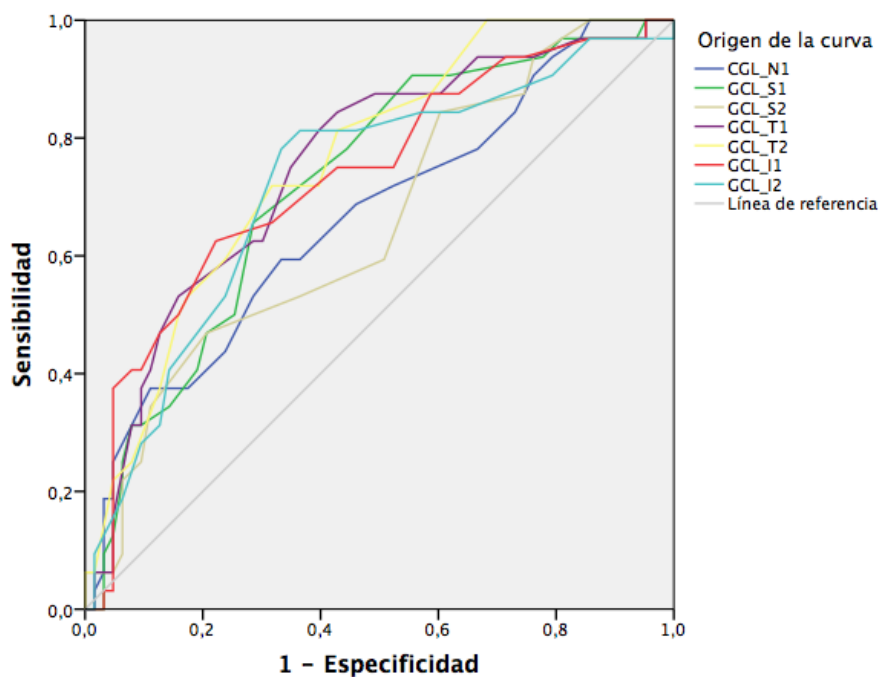


Figura 31. Curva ROC del parámetro GCL para discriminar entre controles e hipertensos oculares.

4.3.3. Capa Plexiforme Interna.

En el estudio de los parámetros maculares para discriminar entre el grupo 2 (hipertensos) y el grupo 3 (glaucoma incipiente), tres valores de la capa plexiforme mostraron capacidad discriminativa. El parámetro con mejor área bajo la curva ROC fue el inferior externo I2 con AUC 0,75 y su índice de Youden obtuvo un valor de 0.385 (sensibilidad del 67% y una especificidad del 72%). También mostraron capacidad discriminativa el parámetro inferior interno I1 con un área bajo la curva de 0,66 y el parámetro superior externo S2 con AUC 0,72.

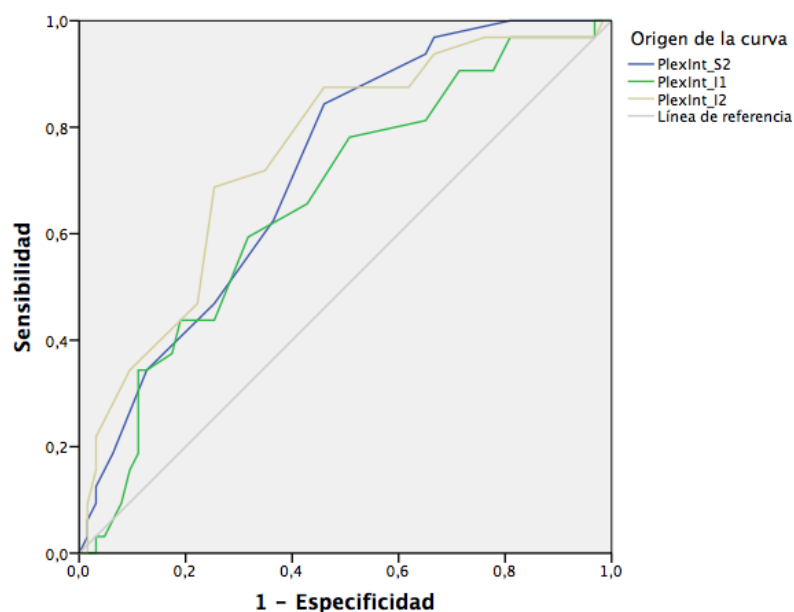


Figura 32. Curva ROC del parámetro Plex Int para discriminar entre controles e hipertensos oculares.

4.3.4. Capa de fibras nerviosas del nervio óptico.

En el estudio de los parámetros maculares para discriminar entre el grupo 2 (hipertensos) y el grupo 3 (glaucoma incipiente), todos los sectores excepto el temporal demostraron capacidad discriminativa. El parámetro con mejor área bajo la curva ROC fue el sector global G AUC 0,89, sector temporal superior TS con AUC 0,84 y su índice de Youden obtuvo un valor de 0.685 (sensibilidad del 81% y una especificidad del 88%). También mostraron capacidad discriminativa sector nasal superior NS con AUC 0,72, sector nasal N con AUC 0,74, sector nasal inferior NI con AUC 0,77 y el sector temporal inferior TI con AUC 0,80.

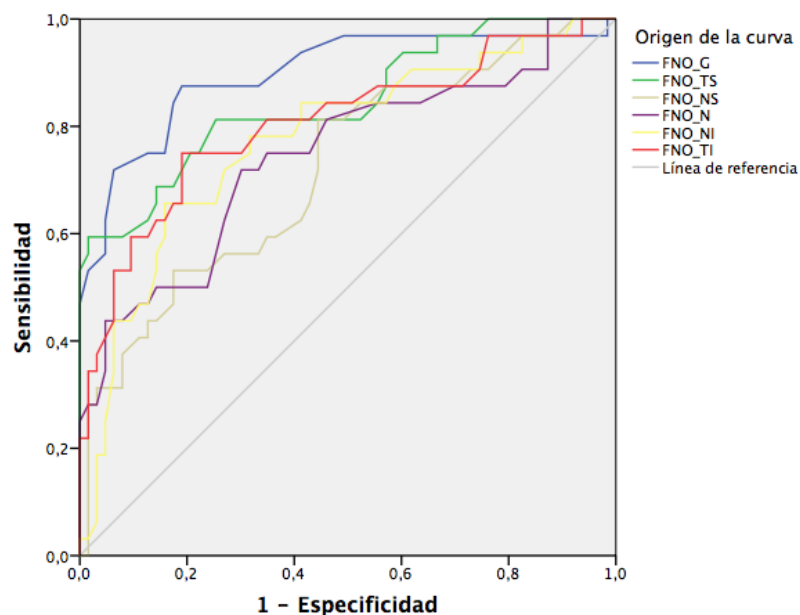


Figura 33. Curva ROC del parámetro FNO para discriminar entre controles e hipertensos oculares.

5. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA EN LOS DIFERENTES GRUPOS.

A continuación presentamos los resultados de la regresión logística. La diferencia entre la regresión logística y la lineal es que en esta primera la variable dependiente (respuesta) es binaria, en nuestro estudio, la existencia o ausencia de enfermedad glaucomatosa.

En la regresión logística múltiple es posible introducir más de una variable, ya sean estas numéricas o categóricas. Esto se realiza para ver si existen relaciones entre las variables independientes y la dependiente, que permitan establecer un modelo que pueda predecir sus valores a partir del conocimiento de los valores de las variables independientes.

Finalmente el objetivo será por lo tanto, la obtención de un modelo resultante el cual nos permite calcular la probabilidad estimada para cada individuo según el modelo.

A continuación se presentan para los distintos grupos de diagnóstico el modelo obtenido incluyendo una o varias capas maculares y/o de la capa de fibras peripapilar.

5.1. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA ENTRE EL GRUPO 1 CONTROLES Y GRUPO 2 HIPERTENSOS.

El modelo obtenido a partir de las variables independientes respecto a la variable dependiente estaba formado por una única variable mRFNLI1 (capa de fibras nerviosas macular sector inferior interno).

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
mRFNL_I1	-,200	,054	13,834	1	,000	,819
Constante	5,127	1,395	13,518	1	,000	168,575

La curva ROC fue la misma que la correspondiente al valor del análisis de la variable de forma aislada I1 con un área bajo la curva de 0,676.

5.2. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA ENTRE EL GRUPO 1 CONTROLES Y GRUPO 3 GLAUCOMA INCIPIENTE.

El modelo obtenido a partir de las variables independientes respecto a la variable dependiente estaba formado por cuatro variables: GCLT2 (capa células ganglionares sector temporal externo, PlexIntS2 (capa plexiforme interna sector superior externo), FNOTS (capa de fibras peripapilar sector temporal superior) y FNONS (capa de fibras nerviosas peripapilar sector nasal superior).

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
GCL_T2	-,204	,107	3,620	1	,057	,815
PlexInt_S2	-,306	,137	4,987	1	,026	,736
FNO_TS	-,107	,033	10,368	1	,001	,899
FNO_NS	-,073	,025	8,213	1	,004	,930
Constante	33,666	8,199	16,861	1	,000	417632511689 607,060

La curva ROC obtuvo un valor AUC = 0,965.

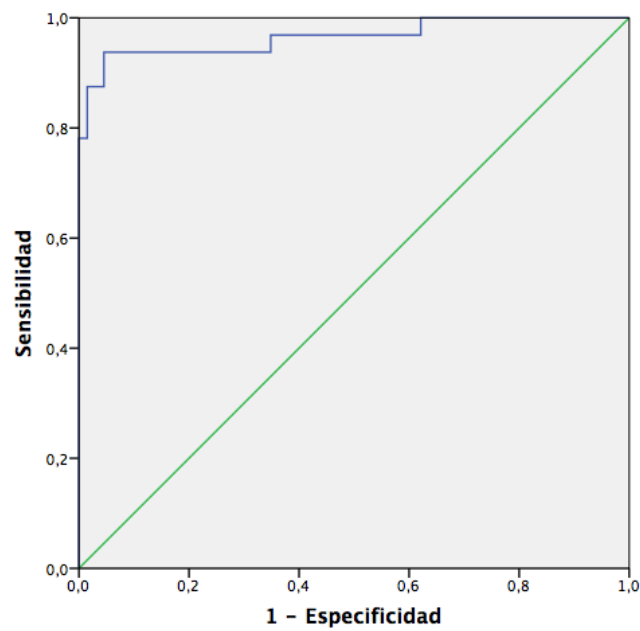


Figura 34. Curva ROC del modelo de regresión logística para discriminar entre controles y glaucoma incipiente.

En la comparación de la curva ROC de este modelo con respecto a la variable aislada con mejor AUC (en este caso no incluida en el modelo) utilizando el test de DeLong, no se encontraron diferencias significativas entre el rendimiento diagnóstico del modelo y la variable FNOG, variable aislada con mejor AUC.

5.3. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LOS MODELOS ENTRE EL GRUPO 2 HIPERTENSOS Y GRUPO 3 GLAUCOMA INCIPIENTE.

El modelo obtenido a partir de las variables independientes respecto a la variable dependiente: grupo 2 y grupo 3 estaba formado por dos variables: PlexIntT2 (capa plexiforme interna sector temporal externo) y FNOG (global de la capa de fibras nerviosas peripapilar)

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
PlexInt_T2	-,245	,098	6,180	1	,013	,783
FNO_G	-,186	,044	18,055	1	,000	,830
Constante	23,702	4,926	23,151	1	,000	19666299661,160

La curva ROC obtuvo un valor AUC=0,898

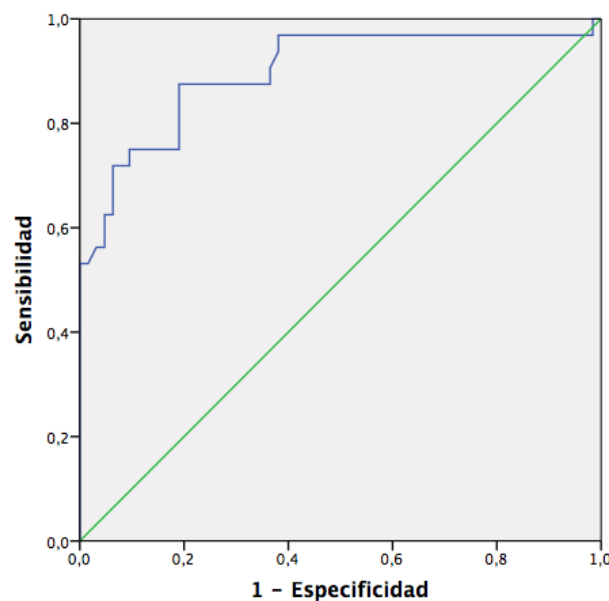


Figura 34. Curva ROC del modelo de regresión logística para discriminar entre hipertensos y glaucoma incipiente.

En la comparación de la curva ROC de este modelo con respecto a la variable aislada con mejor AUC (en este caso sí incluida en el modelo) utilizando el test de Chi Cuadrado, no se encontraron diferencias significativas entre el rendimiento diagnóstico del modelo y la variable FNOG (global de la capa de fibras nerviosas peripapilar).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. DISEÑO Y MÉTODO.

El diseño del estudio fue prospectivo transversal. Un diseño transversal conlleva limitaciones, ya que no permite un seguimiento y evolución de las alteraciones encontradas en los aparatos de medida, lo que necesitaría de un estudio longitudinal.

Los sujetos incluidos en el estudio se seleccionaron de la Consulta General y del Departamento de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos. Esto ha podido suponer un sesgo de selección, acentuado en el grupo de hipertensos oculares, ya que la morfología papilar podría ser “mas sospechosa” pese a ser clasificado como hipertenso ocular. La explicación a esto se encuentra en que, al ser un hospital de tercer nivel, llegan derivados pacientes desde los centros de especialidades correspondientes, por lo que muchas veces habrá papilas sospechosas que puedan generar dudas sobre el diagnóstico de glaucoma.

La decisión de incluir un solo ojo por paciente se hizo para dar un mayor valor a los análisis realizados y evitar la duplicidad. En los casos en los que ambos ojos cumplían los criterios de inclusión, se asignó de manera aleatoria cual de ellos incluir en el estudio.

La realización de todas las OCTs, tanto maculares como peripapilares fueron realizadas por el mismo explorador. Esto se hizo con el objetivo de aumentar la reproducibilidad en las mediciones. La interpretación y obtención de los datos también fueron realizados por el mismo explorador. Las campimetrías, que fueron utilizadas únicamente para la clasificación de los distintos subgrupos de hipertensos y glaucoma , fueron realizadas por las enfermeras del departamento de Oftalmología dedicadas a ello de manera habitual.

2. DEMOGRAFÍA DEL ESTUDIO

En cuanto a la edad, no existieron diferencias significativas entre los tres primeros grupos de estudio, sin embargo, las edades medias del grupo cuatro (glaucoma moderado) como el grupo cinco (glaucoma avanzado) fueron significativamente mayores, lo cual, se deduce, de ser una enfermedad crónica degenerativa cuya prevalencia aumenta con la edad(95), y cuyo estado más avanzado suele afectar con mucha mayor frecuencia a personas de mayor edad.

En los grupos en los que se centra el análisis de los datos, con el fin de intentar un diagnóstico precoz de la enfermedad, se han realizado comparaciones más exhaustivas, comparando por tanto el grupo control (grupo 1), con los pacientes hipertensos (grupo 2) y los pacientes con glaucoma incipiente (grupo 3), no existiendo diferencias significativas entre ellos respecto a la edad en nuestro estudio. Esto permite evitar sesgos, por ejemplo que los cambios producidos por el envejecimiento y la pérdida de células ganglionares fisiológica debido al paso del tiempo y la edad(96)(97), afecten a los resultados obtenidos.

La distribución por sexo y lateralidad del ojo fue similar en todos los grupos. Por esto y lo comentado anteriormente respecto a la edad, podemos decir que las características demográficas de la muestra analizada son homogéneas entre los grupos de comparación del estudio y por lo tanto representativas de la población de referencia.

Los resultados obtenidos en el test de campimetría se utilizaron únicamente para realizar el estadiaje en los sujetos hipertensos y con glaucoma. Para considerar una campimetría como patológica, se exigió la presencia de defectos glaucomatosos según la clasificación de Hodapp. Una limitación del estudio es que no se realizó campimetría al grupo control.

3. DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL EN EL GLAUCOMA.

En el diagnóstico y seguimiento del glaucoma se emplean dos métodos diferentes. El primero se basa en el estudio de los cambios y defectos estructurales o anatómicos de las células ganglionares y sus axones, el segundo se basa en la medición del daño funcional.

En el año 1991 Sommer A et al.(98) publica un estudio titulado “Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss”, en este estudio se realizaron fotografías del fondo de ojo a color, red free y aneritras en pacientes sanos y glaucomatosos con diferente daño funcional. Estas fotografías fueron evaluadas por observadores de manera enmascarada, con el fin de detectar defectos focales o globales de la capa de fibras. Una de las conclusiones de este trabajo fue que los daños en la capa de fibras nerviosas pueden preceder a los daños en el campo visual.

Posteriormente, otros estudios, empleando los mismos métodos diagnósticos, llegaron a esa misma conclusión, es decir, los cambios estructurales derivados de la enfermedad glaucomatosa podrían aparecer en fases iniciales de la enfermedad, precediendo incluso en años a las alteraciones funcionales. (99), (100)

También es necesario recalcar, que a día de hoy, existen trabajos que defienden lo contrario, es decir, que no siempre el daño estructural precede al

daño funcional, sino que estos pueden aparecer al mismo tiempo o incluso preceder el daño funcional al estructural.(101)

El concepto de "disfunción de las células ganglionares" (en lugar de la muerte de las mismas) puede explicar por qué, en algunos pacientes, los defectos perimétricos preceden a los cambios estructurales identificables. En las etapas iniciales de la lesión de las células ganglionares, las células pueden volverse disfuncionales, lo que lleva a una reducción en la sensibilidad del campo visual. En este momento la "estructura medida" puede no ser representativa del número de células ganglionares o axones en funcionamiento.(102) Se ha descrito que incluso esta disfunción ganglionar puede ser parcialmente reversible tras iniciar tratamiento hipotensor ocular, verificándose una mejora del CV.(103)

La diferencia entre la capacidad diagnóstica entre instrumentos estructurales y funcionales, podría estar en la escala de medida que se emplean en cada uno de ellos. Mientras que en las mediciones estructurales se realizan medidas en micras cuantitativas, en los instrumentos de medida funcional no existe una relación lineal entre los dB. Por ejemplo una disminución de 2 dB, es decir, de 38 dB a 36 dB, es un cambio diez veces mayor en unidades lineales que el mismo cambio de dB a una sensibilidad de 28 dB. Las unidades de medida para los parámetros estructurales y funcionales son factores de confusión en el estudio de la relación estructura-función. (101)

En el futuro, las investigaciones estarán encaminadas hacia la integración de instrumentos de medida funcionales y estructurales, y así poder mejorar la sensibilidad en el diagnóstico de pacientes con glaucoma. (77)

4. MÁCULA Y GLAUCOMA

Según estudios anatómicos, la retina humana contiene más de un millón de células ganglionares, con variaciones interindividuales importantes. Aproximadamente el 50% de estas células ganglionares se concentran en a 4.5 mm en torno a la fóvea donde se ha descrito que esta variabilidad interindividual es mucho menor.(104) (105)

El hecho de que la mácula reúna la mayor concentración de células ganglionares, hizo que algunos autores hayan centrado sus estudios en ella. El grupo de Zeimer et al (106) en un estudio piloto en 1998 midió grosores de retina de la hemimácula superior e inferior en pacientes con glaucoma y pacientes sanos. Este trabajo encontró diferencias significativas, con valores menores en los pacientes con glaucoma, afirmando así, que la mácula, debido a la gran concentración de células ganglionares que posee, podría ser de utilidad en el diagnóstico precoz del glaucoma.

Años más tarde, la utilidad de la mácula fue confirmada, pero no se hablaba en este caso de glaucoma precoz sino de estadíos más avanzados. Así, estudios como el de Bagga(107) confirmaron que adelgazamientos sectoriales de la mácula estaban relacionados en pacientes glaucomatosos con daños en el campo visual, con un defecto medio DM = -7.23 +/- 4.8 dB. A pesar de este intervalo tan grande en los resultados del defecto medio campimétrico, estos estudios permitieron confirmar la utilidad de la mácula en el diagnóstico de glaucoma, aunque no su utilidad en estadíos iniciales de la enfermedad.

Casi simultáneo al estudio de Bagga, Wollstein(108) publicó un trabajo donde comparó la relación estructura-función, comparando la efectividad de la OCT realizada en el área macular y en el área peripapilar, con los resultados de la campimetría. Obtuvo buenos resultados en ambos casos, aunque la sensibilidad y la especificidad del área peripapilar eran superiores al análisis del área macular.

En todos los estudios nombrados hasta el momento en párrafos anteriores, el análisis macular se realizaba en su grosor retiniano completo, por lo que el interés de la mácula en el estudio y diagnóstico de glaucoma no volvió a resurgir hasta que la tecnología de imagen de OCT no fue capaz de desarrollar un software capaz de medir de forma separada las diferentes capas maculares, especialmente las capas internas de la mácula, en las que se encuentran las células ganglionares, cuyo estudio selectivo podría mejorar los resultados obtenidos previamente.

La primera referencia bibliográfica que se encuentra haciendo referencia al análisis segmentado de la mácula es del año 2005. En ella, Ishikawa et al(109) desarrollan un algoritmo de software para realizar segmentación de las capas retinianas en el área macular con una OCT Stratus Carl Zeiss (Meditec, Inc., Dublin CA), con el objetivo de discriminar entre sujetos sanos y sujetos glaucomatosos, realizando una comparación del análisis macular con el análisis de la capa de fibras peripapilar convencional. Este primer software desarrollado permitió segmentar la mácula en 4 estructuras: la capa de fibras macular, el complejo de retina interna (capa de células ganglionares +

plexiforme interna + capa nuclear interna), la capa plexiforme externa y el complejo de retina externa (capa nuclear externa + fotorreceptores). Analizaron curvas ROC para diferenciar entre ojos sanos y glaucomatosos y obtuvieron un valor de 0.97 en la combinación de la capa de fibras macular + complejo de retina interna. En resumen, sus resultados fueron comparables al gold estándar de pruebas estructurales que es la capa de fibras peripapilar, y por lo tanto mejoraban sensiblemente los resultados obtenidos a partir del análisis previo del grosor macular completo.

Posteriormente en 2008, el grupo de Tan et al (110), utilizando también OCT Stratus Carl Zeiss (Meditec, Inc., Dublin CA), como parte del Advanced Imaging for Glaucoma Study, realizaron un estudio a partir de una muestra de sujetos sanos, sujetos con glaucoma perimétrico y sujetos sospechosos de glaucoma y/o con glaucoma preperimétrico. Este grupo desarrolló un software de segmentación y exportación automática de las capas de la retina macular, pudiendo discernir individualmente entre cinco capas: la capa de fibras macular, la capa de células ganglionares macular, la capa plexiforme interna, la nuclear interna y la capa externa de la retina, así como el grosor retiniano total.

Sus conclusiones fueron que el glaucoma adelgazaba todas las capas internas de la retina, incluso antes de que se manifestaran cambios o defectos en el campo visual. También afirmaron en sus resultados que las tres capas internas eran las más sensibles para el diagnóstico.

Estos importantes hallazgos cobran aún más valor cuando tenemos en cuenta que todos los estudios nombrados hasta el momento fueron realizados con tomografía de coherencia óptica de dominio temporal. Teniendo en cuenta las limitaciones de la misma en cuanto a la calidad y reproducibilidad respecto a la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral o Fourier.(111)

Con el desarrollo de la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, que ofrece una resolución y una reproducibilidad mejorada, muchos aparatos de OCT recientemente han desarrollado software para el estudio detallado de las diferentes capas maculares. Dependiendo del modelo existen diferentes tipos de segmentación. En ocasiones aúnan varias capas, por ejemplo, el modelo de Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin CA) examina la capa de células ganglionares junto a la capa plexiforme interna, el modelo RTVue OCT (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) analiza el complejo celular ganglionar que incluye la capa de fibras macular, la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna.

En nuestro estudio hemos utilizado la tecnología de Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany) , que permite segmentar automáticamente e individualmente ocho capas de la retina.

5. ANÁLISIS MACULAR EN HIPERTENSOS OCULARES

Como premisa a estas consideraciones y las posteriores que harán referencias a los resultados de nuestro estudio, cabe recordar la nomenclatura empleada:

En nuestro estudio se ha utilizado una Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany) , que como se comentó anteriormente permite segmentar automáticamente y de manera individual ocho capas de la retina: capa de fibras nerviosas maculares (mRFNL), capa de células ganglionares (GCL), capa plexiforme interna (PlexInt), capa nuclear interna (NuclearInt) , capa plexiforme externa (PlexExt), capa nuclear externa (NuclearExt), capa de fotoreceptores (Fotorc) y capara de epitelio pigmentario de la retina (EPR).

La nomenclatura en la división por sectores maculares se detalla a continuación:

Sectores:

Central:C0

Nasal interno: N1

Nasal externo: N2

Inferior interno: I1

Inferior externo: I2

Temporal interno: T1

Temporal externo: T2

Superior interno: S1

Superior externo: S2

Analizando los estudios publicados hasta la fecha que se han considerado en esta discusión, en la práctica totalidad de ellos no se habla de hipertensión ocular sino de pacientes “sospechosos de glaucoma” , estableciendo dicho grupo como aquellos pacientes sin daño funcional con una presión ocular mayor de 21 mmHg. Por otro lado, en un menor número de estudios, incluyen en este grupo de clasificación a pacientes con tensiones oculares en rango de normalidad pero papilas sospechosas sin existir daño funcional.

En este estudio se ha considerado que para clasificar a un paciente como hipertenso ocular debían cumplirse, además de otros criterios, al menos 3 requisitos siguientes:

1. Normalidad en las pruebas funcionales.
2. Normalidad en las pruebas estructurales de capa de fibras peripapilar.
3. Presión intraocular mayor de 21 mmHg.

Por lo comentado anteriormente, se puede deducir que una de las limitaciones que presenta esta discusión deriva de la dificultad de encontrar estudios de alteraciones estructurales peripapilares o maculares en pacientes con hipertensión ocular bajo esta única definición (con las características específicas que define este grupo de pacientes) y no englobados como pacientes sospechosos de glaucoma. Por ello, hemos tenido que valorar aquellos estudios en cuya definición de sospechosos de glaucoma se engloba a pacientes hipertensos oculares.

Una vez realizadas las aclaraciones de los párrafos previos, cabe destacar que en los resultados de este estudio que se presenta se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre sujetos sanos y sujetos hipertensos oculares a nivel estructural en la mácula, en la capa de fibras macular (mRFNL) en los sectores inferior interno (mRFNL_I1) e inferior externo (mRFNL_I2), no encontrando estas diferencias a nivel de la capa de fibras peripapilar pRFNL. Las AUC obtenida en los sectores nombrados anteriormente son: mRFNL_I1 de 0,676 y mRFNL_I2 de 0.641.

Estos resultados, en los que el primer sector que parece afectarse en la patología glaucomatosa es el inferior, concuerdan con los encontrados previamente en 2011 por Kotera et al.,(112) utilizando Topcon 3D-OCT-1000 (Topcon Corp., Tokyo, Japan) en los que su grupo encuentra diferencias significativas entre sujetos sanos y sujetos sospechosos de glaucoma también en el sector inferior de la capa de fibras macular.

En el estudio de Kotera et al. también encuentran diferencias en la capa de fibras peripapilar, en el complejo ganglionar: formado por células ganglionares, capa de fibras macular y plexiforme interna y en el grosor macular completo. Las diferencias respecto a nuestro estudio podrían deberse al hecho de que Topcon OCT, empleado por Kotera et.al. delinea las capas de manera semiautomática y el límite entre la plexiforme interna y las capas nucleares internas es marcado de manera manual, mientras que en Spectralis OCT define de manera automática todas las capas utilizando un algoritmo. También existen diferencias entre la resolución axial y la velocidad de captura de imagen (27,000 vs 40,000 A-scans/s) que podrían también explicar algunas diferencias encontradas.

Estudios posteriores como el realizado por Hood et al.,(113) parecen confirmar el área inferior macular como la zona más sensible para el diagnóstico de alteración estructural en sospechosos de glaucoma. Hecho que concuerda de nuevo con el hallazgo presentado en nuestro trabajo.

Respecto al estudio de parámetros de topografía papilar, algunos trabajos postulan que existen variaciones en sujetos hipertensos oculares respecto a sanos. Por ejemplo, el grupo de Zangwill et al., (114) encontró parámetros topográficos, utilizando confocal scanning, en las mediciones estructurales del nervio óptico, que se asociaban significativamente con el desarrollo de glaucoma en sujetos del estudio de hipertensión ocular (Ocular Hypertension Study). También, Miglior et al.(115) encontraron alteraciones basales en varios

parámetros de Heidelberg Retinal Tomograph (HRT) que se asociaban significativamente con el desarrollo posterior de glaucoma en los participantes de European Glaucoma Prevention Study.

Más recientemente Colombo et al.,(116) encontraron en su estudio que el riesgo de individual de desarrollar glaucoma en 5 años en individuos hipertensos oculares está significativamente correlacionado con parámetros OCT de análisis de la capa de fibras peripapilar, aunque no con parámetros GDx RNFL o con parámetros de disco HRT. Afirmó además que los parámetros de la OCT pueden explicar del 20-25% de variabilidad individual en Glaucoma Risk Score Calculator (la calculadora de riesgo de glaucoma), por lo que para su cálculo habría que tener en cuenta el adelgazamiento subclínico de la capa de fibras en OCT.

Por lo tanto, estos estudios nombrados anteriormente, contrarios a lo que hasta ahora se habría establecido, siguen la tendencia de concluir que puede haber algunas alteraciones estructurales presentes ya en sujetos con hipertensión ocular. Estos resultados coinciden con las conclusiones en nuestro trabajo, donde hemos encontrado diferencias significativas entre sujetos sanos e hipertensos en la capa de fibras nerviosas macular.

En el trabajo presentado por el grupo de Pazos et al.(117) los participantes están diagnosticados de glaucoma incipiente, con una media de afectación del campo visual muy cercana a la normalidad, CV DM= -2,28 dB, por ello, los resultados no son directamente comparables con nuestro grupo de hipertensos, pero coinciden al concluir en que hipotéticamente el primer daño

en la patología glaucomatosa se produciría a nivel macular en la capa de fibras nerviosas que contiene los axones de las células ganglionares. Posteriormente se afectarían los cuerpos de estas células ganglionares (capa de células ganglionares GCL) y sus dendritas (capa plexiforme interna PlexInt). Esta hipótesis concuerda con estudios anatómicos que confirman que la muerte del cuerpo celular ocurre tras la degeneración axonal.(43)(118)(119).

Por lo tanto, aplicado lo anteriormente descrito a los resultados obtenidos en nuestro estudio, estas conclusiones podrían explicar que la única capa de mácula capaz de encontrar diferencias significativas entre controles y pacientes hipertensos oculares fue la capa macular de fibras nerviosas mRFNL.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la capa de fibras peripapilar entre sujetos sanos e hipertensos oculares tal y como esperábamos, aunque esto puede deberse a un sesgo de selección, ya que uno de los criterios de inclusión en el grupo de hipertensión ocular era obtener valores dentro de la normalidad en todos los sectores de la capa de fibras peripapilar.

6. ANÁLISIS MACULAR Y GLAUCOMA INCIPIENTE

El diagnóstico precoz del glaucoma es el gran reto en esta patología, ya que como se ha comentado en apartados previos, es una enfermedad progresiva caracterizada por la pérdida irreversible de células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas (120).

El área macular tiene la mayor concentración de células ganglionares de la retina. Partiendo de esta base, recientes estudios dirigidos al estudio macular de las células ganglionares han concluido que las mediciones maculares con OCT de dominio Spectral son tan efectivas como las mediciones de la capa de fibras peripapilar en el diagnóstico de glaucoma.(121),(122),(123),(124),(125)

Además, los estudios centrados en dicho análisis macular (85) han mostrado buena reproducibilidad y buena correlación intra e interobservador, realizando medidas intrasesión, intersesión, intervisita e interoperador de reproducibilidad de la OCT Spectralis en el análisis macular.

Los diferentes estudios estructurales utilizan distintos dispositivos de tomografía de coherencia óptica e incluso comparan varios aparatos comercializados por ejemplo el estudio de Huang J et al.,(126) compara tres dispositivos de OCT: Time-Domain Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA), Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA) y 3D OCT-1000 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan), concluyen que las mediciones no son interpolables entre los diferentes dispositivos debido a la pobre correlación

en las medidas entre aparatos. Este grupo encontró que la mejor correlación se da entre los dos dispositivos de dominio Fourier (o Spectral) en el área macular, superando al área papilar. Esto sirve para valorar que al comentar valores concretos de grosor en micras, es importante considerar si estamos trabajando con el mismo dispositivo de OCT o no.

En el estudio que se presenta, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre sujetos sanos y sujetos con glaucoma incipiente a nivel macular en la capa mRFNL: N2, S1, S2, I1,I2, en la capa GCL: N1, S1,S2, T1, T2, I1,I2 y en la capa PlexInt: N2, S1, S2, T1,T2, I1, I2.

Los parámetros con mayor AUC han sido mRFNL_I2: 0,841, GCL_T2: 0,861, PlexInt_T2:0.836 comparando estos datos aislados con la capa de fibras peripapilar, con un área bajo la curva en su mejor sector correspondiente a FNO_G:0,912, no se encontró diferencias estadísticas entre ellos.

En los próximos párrafos se expondrán diferentes estudios en algunos se ha reportado que la capacidad diagnóstica de la capa de células ganglionares y de la unión de la capa ganglionar-plexiforme interna es similar a la capa de fibras peripapilar, mientras que otros estudios siguen considerando como superior la capa de fibras peripapilar.

Seong et al.(127) afirmaron en su estudio que las capas internas maculares y la capa de fibras peripapilar tenían una capacidad similar en el diagnóstico de pacientes con glaucoma normotensivo en estadio incipiente.

En el estudio de Jung et al(128) se encontraron que el mínimo grosor de la combinación de células ganglionares-plexiforme interna tenía una capacidad comparable para el diagnóstico de glaucoma normotensivo y de glaucoma crónico de ángulo abierto.

En el estudio de Moreno et al(129), en el que se especifica que se comparan sujetos sanos con sujetos con glaucoma incipiente, obtuvieron resultados similares o incluso mejores en los parámetros maculares, específicamente en el complejo ganglionar, respecto a la capacidad diagnóstica de la capa de fibras peripapilar.

En un estudio publicado recientemente por el grupo de Lin et al(130) detectaron, con especificidad prefijada al 80%, una sensibilidad para el global de la capa de fibras peripapilar de 0.938, para el sector externo inferior de la capa de células ganglionares de 0.867 y para el sector externo inferior de la capa de fibras macular 0.725, concluyendo que la capacidad diagnóstica de la mácula respecto a la capa de fibras peripapilar era comparable en pacientes con glaucoma incipiente.

Kim et al(131) reportaron diferencias entre sujetos normales y sujetos con glaucoma incipiente en todos los sectores de las tres capas internas de la retina, excepto en el sector de 1 mm a 2 mm perifoveal en la capa de fibras nerviosas macular. En nuestro estudio, esta zona corresponde, en parte, a la que denominamos sector central macular C0, que corresponde a 1 mm de diámetro perifoveal. Nuestros resultados aportan que en esta zona central C0

ninguna de las tres capas internas (mRFNL, GCL y PlexInt) presentan diferencias significativas entre los diferentes cinco grupos de estudio. Esto se debe probablemente a que este milímetro central corresponde a la zona de la depresión foveal en donde existe ausencia de estas tres capas de la retina y por lo tanto su adelgazamiento sería a expensas de capas externas. El hecho de que en el estudio de Kim et al.(131) sí encuentran diferencias en la capa GCL y PlexInt se debe probablemente a que en su definición de este sector central hablan de sector con diámetro de 1 a 2 mm, intuyéndose que extienden esta zona hasta los 2 mm. De hecho, también la analizan hasta los 2.22 mm y en este caso todas las capas internas incluyendo la mRNFL sí resultan estadísticamente significativas entre los sujetos sanos y sujetos con glaucoma incipiente.

Kim et al, además concluyen que la mejor zona para detectar cambios significativos en sujetos con glaucoma incipiente es en los sectores maculares más alejados de la fovea, y en particular en el análisis por sectores individuales: los sectores temporales de la capa células ganglionares y plexiforme interna, tal y como ya habían demostrado otros estudios(132), . Esto concuerda también con los resultados presentados de nuestro estudio donde los valores con mejores AUC para diferenciar entre sujetos sanos y sujetos con glaucoma incipiente son GCLT2 con AUC 0,86 y en segundo lugar PlexIntT2 con AUC 0,83.

El estudio de Pazos et al(117), similar al nuestro por la utilización del mismo dispositivo, y centrándose en este caso en los glaucomas incipientes, ha

obtenido resultados comparables a los obtenidos en nuestro trabajo, es decir, encuentran una alta capacidad diagnóstica a nivel macular en la capa de mRFNL, GCL y en su caso del complejo ganglionar, entre sujetos sanos y con glaucoma incipiente. Sin embargo sus resultados, al igual que los nuestros, no superan la capacidad discriminativa de los parámetros de la capa de fibras peripapilar .

7. ANÁLISIS MACULAR DE LAS CAPAS EXTERNAS Y GLAUCOMA

Tradicionalmente el estudio macular en el glaucoma se ha centrado en las capas internas, pero dado que los nuevos software de análisis de OCT permitieron disponer de la capacidad para segmentar específicamente todas las capas, decidimos en nuestro estudio incluir el análisis pormenorizado de las capas externas en busca de diferencias.

Una de las limitaciones de nuestro trabajo, en este caso, fue que las mediciones realizadas por la segmentación automática de la OCT Spectralis de la capa de fotorreceptores comprende desde la capa limitante externa a la membrana de Bruch, por lo tanto, fue necesario restar el grosor de la medición de la capa del epitelio pigmentario de la retina. Por ello, no fue posible, la medición de la capa de fotorreceptores de una manera directa, lo que hace que no puede ser considerada una medida totalmente precisa.

En nuestro estudio analizamos separadamente las capas plexiforme externa, nuclear externa, la capa de fotorreceptores y la capa de epitelio pigmentario de la retina. En el análisis detallado de cada una de ellas no encontramos diferencias significativas entre los grupos de estudio analizados.

Otros trabajos abalan que alteración de los fotorreceptores en el glaucoma está respaldada por una serie de estudios funcionales con electrorretinograma (133),(134). En el estudio de Vaegan et al.(133), se demostró la reducción y el retraso de las ondas ERG a y b en los ojos glaucomatosos. Estas alteraciones eran comparables a los observados en la distrofia temprana de conos y bastones. Estos estudios sugieren que la retina externa podría ser funcionalmente anormal en el glaucoma.

Hay pocos estudios histológicos que investiguen la capa de fotorreceptores en el glaucoma. El estudio con el mayor análisis de ojos fue publicado por Nork et al.(135), en su estudio, las máculas de 128 ojos humanos con un diagnóstico de glaucoma crónico y 90 ojos de controles se examinaron histológicamente. Los resultados mostraron que, en un subconjunto de ojos glaucomatosos, la porción externa de los conos se agrandó y los somas celulares se hincharon. Concluyeron que los fotorreceptores se afectaban en las elevaciones crónicas de presión intraocular, lo cual podía explicar algunas anomalías en la visión de los colores y defectos electrofisiológicos observados en pacientes con glaucoma.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Ning et al (136) SÍ DIFERENCIAS O NO?. En su trabajo miden y comparan el grosor de la capa de fotorreceptores, mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (3D OCT-1000, Topcon, Tokio, Japón), en 38 controles sanos y 47 pacientes con glaucoma, eligiendo aleatoriamente un ojo por paciente. Los espesores de las capas foveal y parafoveal (1,5 mm desde la fovea) de la capa

nuclear externa (ONL) y los segmentos interno (IS) y externo (OS) (IS + OS) se midieron con un solo observador enmascarado. Las mediciones se repitieron tres veces en una muestra aleatoria de 30 ojos normales para determinar el coeficiente de repetibilidad y el coeficiente de correlación intraclass obteniendo excelentes resultados. En su análisis no encontraron diferencias significativas en los espesores parafoveales de ONL e IS + OS entre grupo control y glaucoma, y el grosor ONL foveal fue mayor en ojos glaucomatosos que en ojos normales.

En 2011, el grupo Stacey S Choi et al, (137) utilizó una OCT de dominio Fourier o Spectral de alta resolución y dos adaptaciones ópticas, siendo una de ellas una cámara “flood illuminated fundus camera” con el fin de identificar la densidad de conos de la zona estudiada y utilizando un algoritmo que elimina las imágenes correspondientes a imágenes vasculares. Este grupo demostró la existencia de pérdida en la densidad de conos en pacientes con diferentes tipos de glaucoma y pérdidas en el campo visual. Pese a la heterogeneidad de la muestra analizada ya que estaba constituida por 10 pacientes con diferentes tipos de glaucoma (pigmentario, normotensivo, crónico de ángulo abierto) y con edades comprendidas entre 25 y 78 años, este es el primer estudio que utiliza estos métodos de imagen y algoritmos correctores para un mejor diagnóstico y que demuestra alteraciones en las capas externas de la retina en área perifoveal en sujetos con glaucoma

8. ANÁLISIS MACULAR EN GLAUCOMA RESPECTO A LA CAPA DE FIBRAS PERIPAPILAR.

8.1 CONSIDERACIONES ANATÓMICAS DE LA MÁCULA RESPECTO A LA CAPA DE FIBRAS PERIPAPILAR

En el análisis comparativo de la mácula y del nervio óptico, una de las ventajas de la medida capa de fibras peripapilar frente a la mácula, es que se compone de los axones de las células ganglionares de toda la retina, con la desventaja de que también en el coexisten otros elementos y que se ha encontrado una gran variabilidad interindividual en el tamaño y forma de la papila óptica(138).

Por otro lado, se puede decir que la mácula es relativamente una estructura más simple. La mácula no tiene grandes vasos, contiene múltiples capas celulares, capas plexiformes y una depresión central (fóvea) desprovista de células ganglionares. En la mácula se concentran el 50% de las células ganglionares. En ella, se puede encontrar bien diferenciados los axones, el soma y las dendritas de dichas células ganglionares, por lo tanto, se podría considerar que la valoración macular supone un método de medición más directo que el análisis papilar y con mayor posibilidad de valorar las alteraciones de las diferentes partes de la célula ganglionar, lo que ofrece ventajas fisiológicas y anatómicas para la evaluación del glaucoma.(139)

Es por ello, por lo que se podría decir que el análisis macular permite valorar la mayoría de las células ganglionares del ojo de un individuo. La estructura de la

mácula, más específicamente de la capa ganglionar, es generalmente menos variable entre individuos sanos que otras estructuras más utilizadas hasta el momento para el diagnóstico de glaucoma como la pRFNL y la cabeza del nervio óptico. Por ello, podría pensarse que la mácula es potencialmente mejor para detectar cambios debidos a un proceso patológico y no a una variación interindividual de la normalidad.(140)

Las alteraciones características del nervio óptico en el glaucoma como la excavación papilar, la relación excavación/disco, el desplazamiento de los vasos, las hemorragias papilares etc. son fácilmente detectables en la exploración oftalmológica, pero en algunos casos pueden estar condicionadas a variabilidad por subjetividad del observador y en ocasiones no se detectan hasta estadíos más avanzados de la enfermedad.

Los cambios maculares debidos al glaucoma no son directamente observables, pero gracias a la tecnología OCT, muy extendida y empleada en la práctica clínica diaria, se pueden realizar medidas objetivas con una evaluación cuantitativa, evitando la variabilidad inter/intra explorador. Además, obtener imágenes maculares resulta incluso más sencillo que imágenes del nervio óptico, ya que para realizar mediciones de la pRFNL en las que se necesita una fijación excéntrica.

En el estudio de Nakatani et al.(132), concluyeron que, utilizando una OCT de dominio spectral, la variabilidad del grosor macular fue menor que las medidas

de grosor pRFNL. La variabilidad test-retest varió de 2.3 μm a 10.1 μm en grosor macular y 5.8 μm a 18.9 μm en grosor pRNFL.

Otro estudio muy similar al anteriormente nombrado, realizado por Garcia-Martin et al.(85) utilizó el coeficiente de variación para evaluar la variabilidad de las mediciones maculares y pRFNL, llegando a la conclusión de que el promedio fue del 1.2% en el espesor macular y del 4.4% en el grosor de la pRNFL, de nuevo sus resultados parecen indicar una menor variabilidad en las mediciones maculares.

También se ha estudiado la utilidad de la mácula en miopes magños. En 2006 Melo y col.(141) publican un estudio para evaluar los parámetros de la cabeza del nervio óptico medidos con OCT y confocal scanning laser ophthalmoscopy , y la capa de fibras peripapilar con OCT y laser polarimetry (GDx) en miopes sanos y con glaucoma. Ambos grupos con criterios de inclusión entre los que se incluían tener más de 5 dioptrías de esfera negativas y longitudes axiales mayores de 25 mm . En este estudio, se concluye que ninguno de los métodos empleados, nombrados anteriormente, eran útiles a la hora de discernir entre los sujetos miopes sanos y miopes con glaucoma.

En 2016, Kim YK y col.(142) que también analizaron una muestra de miopes altos, concluyendo que la capacidad diagnóstica de la asimetría del complejo células ganglionares-plexiforme interna es muy superior a la capa de fibras peripapilares en pacientes miopes altos. Otros estudios también han concluido

la utilidad del análisis macular en pacientes miopes diagnosticados de glaucoma.(143)

Obviando estos casos particulares como la miopía magna, en general, los estudios publicados, como la revisión bibliográfica publicada por Oddone et al .(144), en los que se compara la capacidad diagnóstica de la capa de fibras peripapilar y los parámetros maculares (células ganglionares o sus axones), en la mayoría de los estudios publicados se concluyen que la capa de fibras peripapilar sigue siendo superior a los parámetros maculares para el diagnóstico de glaucoma, pero que estas diferencias son pequeñas.

En nuestro estudio en la comparativa de los valores maculares con mejor AUC con el mejor parámetro peripapilar, así como los modelos que incluyen varios parámetros maculares con el mejor parámetro peripapilar aislado los valores de Chi cuadrado $> 0,05$ hacen que no podamos descartar la hipótesis nula de igualdad, o lo que es lo mismo, no hemos demostrado diferencias significativas entre la capacidad diagnóstica para diferenciar entre sujetos sanos y sujetos con glaucoma incipiente. Nuestros resultados, parecen indicar que la capacidad diagnóstica de la mácula es comparable a la capa de fibras peripapilar, este dato concuerda otros estudios ya publicados, como el grupo de Tan y col.(145), Schulze A y col.(123) y Garas A y col.(125).

Una posible explicación al hecho de que en nuestro estudio no se haya podido demostrar diferencia estadísticamente significativa en la capacidad diagnóstica de las variables maculares respecto a las variables del nervio óptico en el

diagnóstico de sujetos con glaucoma incipiente, puede deberse a un sesgo de selección, ya que uno de los criterios para la selección de sujetos con glaucoma diagnosticado es la afectación de al menos un sector en la capa de fibras peripapilar.

En el caso de sujetos hipertensos oculares, no hemos encontrado diferencias significativas en los parámetros peripapilares que sí hemos encontrado en la capa de fibras macular como ya se ha expuesto con anterioridad.

8.2 .GLAUCOMAS AVANZADOS

Muchas publicaciones han demostrado la capacidad del análisis de la capa de fibras peripapilar (pRFNL) para para la detección de progresión en la enfermedad glaucomatosa.(146),(147)

Sin embargo, en el glaucoma muy avanzado, la pRFNL alcanza un valor mínimo, llamado efecto suelo, que limita la utilidad de la pRFNL para seguir detectando progresión más allá de este límite. (148) También, existen muchas limitaciones para el seguimiento con pruebas funcionales, sobretodo cuando existe en la campimetría la sensibilidad baja de -19 dB.(149)

Debido a lo expuesto anteriormente y teniendo en cuenta que la visión central está preservada hasta estadíos casi terminales en el glaucoma, el grupo de Lavinsky et al(150) estudió la posibilidad de que las capas internas maculares,

específicamente de la unión de la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna, y los parámetros de la cabeza del nervio óptico fueran más capaces que pRFNL en el seguimiento y la valoración de progresión en glaucomas con alteraciones estructurales definidas como avanzadas, es decir, un grosor medio de la pRFNL de 60 micras o menos.

En el estudio de Lavinsky et al. la media de la capa de fibras en los pacientes incluidos fue de 54.55 micras, mínimamente por debajo de lo que se considera el “efecto suelo”. Pese al gran daño estructural documentado en pRFNL, la media de los campos visuales DM fue de -10.18 dB, con esto podemos entender que sucede por la disparidad entre daño estructural y funcional ya nombrada anteriormente. En el estudio se encontró progresión demostrable con diferencias estadísticamente significativas en el complejo de las células ganglionares-plexiforme interna pese al efecto suelo alcanzado en la pRFNL.

Estos resultados concuerdan con lo encontrado por el grupo de Belghith et al.(151) quienes demostraron también progresión en el complejo células ganglionares-plexiforme interna en glaucomas con defectos del campo visual DM de <-21dB.

No ha sido el principal objeto de nuestro estudio el análisis de glaucomas avanzados, pero sí hemos encontrado capacidad diagnóstica tanto en los parámetros maculares como en los parámetros de capa de fibras peripapilar en nuestro estudio. Considerando esta posible utilidad de los parámetros maculares por encima de los parámetros peripapilares en este estadio de

glaucoma, planteamos que en nuevos estudios orientados hacia esta hipótesis, sería necesario comparar una muestra de pacientes con glaucomas avanzados y muy avanzados, o mejor aún, realizar estudios longitudinales de estos pacientes y ver si una vez alcanzado el “efecto suelo” en la capa de fibras peripapilar, los valores maculares siguen siendo capaces de detectar adelgazamiento en caso de progresión.

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- La primera limitación de nuestro estudio el diseño del mismo, al tratarse de un diseño transversal esto no permite un seguimiento y evolución de las alteraciones detectables. Sólo permite un análisis de los valores obtenidos en un momento puntual del tiempo.

- Los sujetos que se han incluido en nuestro estudio se seleccionaron de la Consulta General y del Departamento de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos que es un hospital de tercer nivel. Esto puede suponer un sesgo de selección, que puede ser aún más acentuado en el grupo de hipertensos oculares, ya que la morfología papilar podría ser “más sospechosa” pese a ser calificado como hipertenso ocular.

- Otra limitación de nuestro estudio es no haber realizado campimetría al grupo control.

- En la fecha en la que se realiza la redacción de este trabajo no existe una base normativa en los parámetros maculares como sí existe en la capa de fibras peripapilar, aunque empiezan a publicarse los primeros trabajos sobre datos en población normal.(152)

- El cálculo de la capa de fotorreceptores se realizó a través de un cálculo indirecto debido a que la medida proporcionada por la segmentación automática del aparato incluía la capa de epitelio pigmentario de la retina, teniendo que restar esta última para el cálculo, pudiendo ser esta medida indirecta menos exacta.

- En nuestro estudio no se han realizado mediciones de distancia fóvea-disco. Recientes estudios han demostrado que la distancia fóvea-disco puede influir en las mediciones de los grosores de las capas internas maculares. (153)

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1-La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral Spectralis de Heidelberg permite obtener parámetros de grosor de la capa de fibras del nervio óptico y de diferentes capas maculares segmentándolas de manera automática.

2-Los parámetros de OCT, tanto peripapilares como maculares, permiten detectar diferencias estructurales para discriminar entre el grupo de controles y glaucomas, y entre el grupo de hipertensos oculares y glaucomas.

3-En nuestro estudio los sectores inferior interno e inferior externo de la capa de fibras macular demostraron diferencias significativas entre el grupo control y el de hipertensos oculares.

4- El parámetro macular de la capa de fibras nerviosas con mejor área bajo la curva capaz de diagnosticar glaucoma incipiente es el sector inferior externo.

5- El parámetro macular de la capa de células ganglionares con mejor área bajo la curva capaz de diagnosticar glaucoma incipiente es el sector temporal externo.

6- El parámetro macular de la capa plexiforme interna con mejor área bajo la curva capaz de diagnosticar glaucoma incipiente es el sector temporal externo.

7- En los resultados obtenidos por nuestro estudio, las capas externas de la retina no mostraron capacidad diagnóstica para diferenciar entre sujetos con hipertensión ocular o glaucoma y sujetos controles.

8- En nuestro estudio no se demuestran diferencias estadísticamente significativas en la capacidad diagnóstica de glaucoma incipiente entre los mejores parámetros maculares de las capas internas de la retina y la capa de fibras nerviosas peripapilar .

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. Prog Retin Eye Res [Internet]. 1999 Jan [cited 2015 Oct 5];18(1):39–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920498>
2. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2000 Mar [cited 2015 Oct 5];41(3):741–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10711689>
3. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol [Internet]. 2006 Mar [cited 2014 Jul 11];90(3):262–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1856963&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. Ophthalmology [Internet]. 1994 Dec [cited 2015 Oct 31];101(11):1851–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7800368>
5. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology [Internet]. 1992 Oct [cited 2015 Oct 31];99(10):1499–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1454314>
6. Tielsch JM. The epidemiology and control of open angle glaucoma: a

- population-based perspective. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 1996 Jan [cited 2015 Sep 25];17:121–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8724220>
7. Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma* [Internet]. 2004 Oct [cited 2015 Oct 31];13(5):371–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15354074>
 8. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 2014. 1-197 p.
 9. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* [Internet]. 2014 May 14 [cited 2015 Sep 14];311(18):1901–11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4523637&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 10. Noecker RJ. The management of glaucoma and intraocular hypertension: current approaches and recent advances. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2006 Jun [cited 2015 Nov 1];2(2):193–206. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1661659&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 11. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, Livingston PM, Taylor HR. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmology* [Internet]. 1998 Apr [cited 2015 Nov 1];105(4):733–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9544649>
 12. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. The

- Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2006 Oct 1 [cited 2015 Nov 1];47(10):4254–61. Available from:
<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2124829>
13. Gordon MO, Torri V, Miglior S, Beiser JA, Floriani I, Miller JP, et al. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology* [Internet]. 2007 Jan [cited 2015 Nov 1];114(1):10–9. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1995665&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 14. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* [Internet]. 1991 Jul 17 [cited 2015 Nov 1];266(3):369–74. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2056646>
 15. Fukuoka S, Aihara M, Iwase A, Araie M. Intraocular pressure in an ophthalmologically normal Japanese population. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2015 Nov 1];86(4):434–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039350>
 16. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* [Internet]. Jan [cited 2015 Sep 27];24(Suppl):335–610. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7444756>

17. Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1981 Jan [cited 2015 Nov 1];65(1):46–9. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1039411&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2003 Sep [cited 2015 Sep 28];44(9):3783–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12939292>
19. LEYDHECKER W, AKIYAMA K, NEUMANN HG. [Intraocular pressure in normal human eyes]. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild* [Internet]. 1958 Jan [cited 2015 Nov 1];133(5):662–70. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13621563>
20. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* [Internet]. 2011 Oct [cited 2015 Nov 1];118(10):1989–1994.e2. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684603>
21. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 2002 Jun [cited 2015 Nov 1];120(6):714-20; discussion 829-30. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12049575>
22. Lee M-S, Kuo L-L, Tan EC-H, Lee OK. Is normal-tension glaucoma a risk

- factor for stroke?-A 10-year follow-up study. PLoS One [Internet]. Public Library of Science; 2017 [cited 2019 Apr 13];12(6):e0179307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28628626>
23. Mabuchi F, Sakurada Y, Kashiwagi K, Yamagata Z, Iijima H, Tsukahara S. Involvement of genetic variants associated with primary open-angle glaucoma in pathogenic mechanisms and family history of glaucoma. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2015 Mar [cited 2015 Nov 1];159(3):437–44.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25461262>
 24. Leske MC, Nemesure B, He Q, Wu SY, Fielding Hejtmancik J, Hennis A. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2001 Jun [cited 2015 Nov 1];108(6):1015–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11382622>
 25. Park S, Jamshidi Y, Vaideanu D, Bitner-Glindzicz M, Fraser S, Sowden JC. Genetic risk for primary open-angle glaucoma determined by LMX1B haplotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2009 Apr [cited 2015 Nov 1];50(4):1522–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952915>
 26. Jansson M, Marknell T, Tomic L, Larsson L-I, Wadelius C. Allelic variants in the MYOC/TIGR gene in patients with primary open-angle, exfoliative glaucoma and unaffected controls. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 2003 Jun [cited 2015 Nov 1];24(2):103–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12789574>
 27. Campos-Mollo E, López-Garrido M-P, Blanco-Marchite C, Garcia-Feijoo J, Peralta J, Belmonte-Martínez J, et al. CYP1B1 mutations in Spanish patients with primary congenital glaucoma: phenotypic and functional

- variability. *Mol Vis* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Oct 16];15:417–31. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2645906&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Vieira V, David G, Roche O, de la Houssaye G, Boutboul S, Arbogast L, et al. Identification of four new PITX2 gene mutations in patients with Axenfeld-Rieger syndrome. *Mol Vis* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Nov 1];12:1448–60. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167399>
29. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* [Internet]. NIH Public Access; 2014 May 14 [cited 2019 Apr 13];311(18):1901–11. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825645>
30. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* [Internet]. 2004 May [cited 2019 Apr 13];363(9422):1711–20. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604162570>
31. Bellezza AJ, Rintalan CJ, Thompson HW, Downs JC, Hart RT, Burgoyne CF. Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral canal wall in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2003 Feb [cited 2019 Apr 13];44(2):623–37. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12556392>
32. Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: Structural and functional aspects. *Exp Eye Res* [Internet]. 2009 Apr [cited 2019 Apr 13];88(4):648–55. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483509000451>

33. Johnson M. 'What controls aqueous humour outflow resistance?' *Exp Eye Res* [Internet]. 2006 Apr [cited 2019 Apr 13];82(4):545–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386733>
34. Tektas O-Y, Lütjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res* [Internet]. 2009 Apr [cited 2019 Apr 13];88(4):769–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114037>
35. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1981 Jan [cited 2019 Apr 13];99(1):137–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7458737>
36. Labrada Rodríguez YH. *Revista Cubana de Oftalmología*. [Internet]. *Revista Cubana de Oftalmología*. Centro Nacional de Informacion de Ciencias Medicas; 2007 [cited 2019 Apr 13]. 0-0 p. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762007000200018
37. Anderson DR. Glaucoma, Capillaries and Pericytes. *Ophthalmologica* [Internet]. 1996 [cited 2019 Apr 13];210(5):257–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8878207>
38. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1996 Mar [cited 2019 Apr 13];114(3):299–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8600890>

39. Stefánsson E, Pedersen DB, Jensen PK, la Cour M, Kiilgaard JF, Bang K, et al. Optic nerve oxygenation. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2005 May [cited 2019 Apr 13];24(3):307–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708831>
40. Rojas Juárez S, Saucedo Castillo A. Retina y vitreo.
41. Arteni A-A, Fradot M, Galzerano D, Mendes-Pinto MM, Sahel J-A, Picaud S, et al. Structure and Conformation of the Carotenoids in Human Retinal Macular Pigment. Davies WIL, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Aug 27 [cited 2019 Apr 13];10(8):e0135779. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313550>
42. C A P Í T U L O 1 Anatomía básica [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 13]. Available from: [https://www.berri.es/pdf/RETINA Y VITREO \(Curso Ciencias Básicas y Clínicas 2011-2012\)/9788480869898](https://www.berri.es/pdf/RETINA Y VITREO (Curso Ciencias Básicas y Clínicas 2011-2012)/9788480869898)
43. Morrison JC, Dorman-Pease ME, Dunkelberger GR, Quigley HA. Optic Nerve Head Extracellular Matrix in Primary Optic Atrophy and Experimental Glaucoma. *Arch Ophthalmol* [Internet]. American Medical Association; 1990 Jul 1 [cited 2019 Feb 23];108(7):1020. Available from: <http://archopht.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archopht.1990.01070090122053>
44. Donovan A. The nerve fibre composition of the cat optic nerve. *J Anat* [Internet]. Wiley-Blackwell; 1967 Jan [cited 2019 Apr 14];101(Pt 1):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6047699>
45. Radius RL, de Bruin J. Anatomy of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1981 Nov [cited 2019 Apr 14];21(5):745–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7298277>

46. Radius RL, Anderson DR. The Course of Axons Through the Retina and Optic Nerve Head. Arch Ophthalmol [Internet]. American Medical Association; 1979 Jun 1 [cited 2019 Apr 14];97(6):1154–8. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=633031>
47. Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. Science [Internet]. 1988 May 6 [cited 2019 Apr 14];240(4853):740–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3283936>
48. MacLeod DI, Williams DR, Makous W. A visual nonlinearity fed by single cones. Vision Res [Internet]. 1992 Feb [cited 2019 Apr 14];32(2):347–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574850>
49. van Es DM, Theeuwes J, Knapen T. Spatial sampling in human visual cortex is modulated by both spatial and feature-based attention. Elife [Internet]. eLife Sciences Publications, Ltd; 2018 [cited 2019 Apr 14];7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30526848>
50. Turano KA, Huang AS, Quigley HA. Temporal Filter of the Motion Sensor in Glaucoma [Internet]. Vision Res. 1997 [cited 2019 Apr 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9578912>
51. Klistorner AI, Graham SL. Early magnocellular loss in glaucoma demonstrated using the pseudorandomly stimulated flash visual evoked potential. J Glaucoma [Internet]. 1999 Apr [cited 2019 Apr 14];8(2):140–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10209732>
52. Swinton DJ, Thomas AG. The Visual Pathway—Functional Anatomy and Pathology. Semin Ultrasound, CT MRI [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Apr 14];35(5):487–503. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25217301>
53. Arora R, Bellamy H, Austin M. Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Nov 1];8:605–10. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3971938&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
54. Wang J, Cayer M-M, Descovich D, Kamdeu-Fansi A, Harasymowycz PJ, Li G, et al. Assessment of factors affecting the difference in intraocular pressure measurements between dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma* [Internet]. 2011 Oct [cited 2015 Nov 3];20(8):482–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21048515>
55. Tan H-K, Ahmad Tajuddin L-S, Lee M-Y, Ismail S, Wan-Hitam W-H. A Study on the Central Corneal Thickness of Primary Angle Closure and Primary Angle Closure Glaucoma and Its Effect on Visual Field Progression. *Asia-Pacific J Ophthalmol* (Philadelphia, Pa) [Internet]. Jan [cited 2015 Nov 3];4(3):161–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065503>
56. Saenz-Frances F, Jañez L, Berrozpe-Villabona C, Borrego-Sanz L, Morales-Fernández L, Acebal-Montero A, et al. Corneal Segmentation Analysis Increases Glaucoma Diagnostic Ability of Optic Nerve Head Examination, Heidelberg Retina Tomograph's Moorfield's Regression Analysis, and Glaucoma Probability Score. *J Ophthalmol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Nov 3];2015:215951. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4477440&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
57. SHAFFER RN. Primary glaucomas. Gonioscopy, ophthalmoscopy and perimetry. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* [Internet]. [cited 2019 Feb 9];64:112–27. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14445374>
 58. Varma DK, Simpson SM, Rai AS, Ahmed IIK. Undetected angle closure in patients with a diagnosis of open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2018 Dec 26];52(4):373–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28774519>
 59. Reis ASC, Sharpe GP, Yang H, Nicolela MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* [Internet]. NIH Public Access; 2012 Apr [cited 2019 Feb 10];119(4):738–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22222150>
 60. Abe RY, Gracitelli CPB, Diniz-Filho A, Tatham AJ, Medeiros FA. Lamina Cribrosa in Glaucoma: Diagnosis and Monitoring. *Curr Ophthalmol Rep* [Internet]. NIH Public Access; 2015 Jun 1 [cited 2019 Feb 10];3(2):74–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052477>
 61. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1992 May [cited 2018 Dec 26];33(6):2012–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1582806>
 62. Guo Y, Wang YX, Xu L, Jonas JB. Five-year follow-up of parapapillary atrophy: the Beijing Eye Study. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015

- Nov 3];7(5):e32005. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3346821&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
63. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, Smith AR, Dirkes KA, Coleman AL, et al. Racial differences in optic disc topography: baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. American Medical Association; 2004 Jan 1 [cited 2015 Dec 3];122(1):22–8. Available from:
<http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=416018>
64. Varma R. Race-, Age-, Gender-, and Refractive Error—Related Differences in the Normal Optic Disc. *Arch Ophthalmol* [Internet]. American Medical Association; 1994 Aug 1 [cited 2015 Dec 3];112(8):1068. Available from:
<http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=640798>
65. Fallon M, Pazos M, Morilla A, Sebastián MA, Xancó R, Mora C, et al. Morphological characteristics of the optic nerve evaluated by confocal laser tomography (HRT3) and laser polarimetry (GDx-VCC) in a normal population from the city of Barcelona. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2015 Nov [cited 2015 Dec 3];90(11):507–16. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26008925>
66. Traquair HM. The Field of Vision and the Anatomy of the Visual Nerve Path. *Edinb Med J* [Internet]. Biomedical Journal Digitization Project; 1939 Feb [cited 2019 Feb 9];46(2):83–94. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29647655>

67. Hood DC. Objective measurement of visual function in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2018 Dec 26];14(2):78–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12698046>
68. Ballon BJ, Echelman DA, Shields MB, Ollie AR. Peripheral visual field testing in glaucoma by automated kinetic perimetry with the Humphrey Field Analyzer. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1992 Dec [cited 2019 Feb 10];110(12):1730–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463413>
69. Thomson S. Retinal topography with the Heidelberg Retina Tomograph. *J Audiov Media Med* [Internet]. 1994 Oct [cited 2019 Apr 14];17(4):156–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7636120>
70. Cioffi GA, Robin AL, Eastman RD, Perell HF, Sarfarazi FA, Kelman SE. Confocal laser scanning ophthalmoscope. Reproducibility of optic nerve head topographic measurements with the confocal laser scanning ophthalmoscope. *Ophthalmology* [Internet]. 1993 Jan [cited 2019 Apr 14];100(1):57–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433828>
71. Caglar Ç, Gul A, Batur M, Yasar T. Comparison of Heidelberg Retina Tomograph-3 glaucoma probability score and Moorfields regression analysis of optic nerve head in glaucoma patients and healthy individuals. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2017 Jan 14 [cited 2019 Apr 14];255(1):153–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743158>
72. Coops A, Henson DB, Kwartz AJ, Artes PH. Automated Analysis of Heidelberg Retina Tomograph Optic Disc Images by Glaucoma

- Probability Score. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2019 Apr 14];47(12):5348. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17122123>
73. Miglior S. GDx in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* [Internet]. 2002 [cited 2019 Apr 14];236:36–40. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390130>
74. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1995 May [cited 2019 Apr 14];119(5):627–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7733188>
75. Asrani S, Zeimer R, Goldberg MF, Zou S. Application of rapid scanning retinal thickness analysis in retinal diseases. *Ophthalmology* [Internet]. 1997 Jul [cited 2019 Apr 14];104(7):1145–51. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224468>
76. Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN. Association between scanning laser polarimetry measurements using variable corneal polarization compensation and visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2019 Apr 14];121(7):961–6. Available from:
<http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.121.7.961>
77. Medeiros FA, Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN. Combining structural and functional measurements to improve detection of glaucoma progression using Bayesian hierarchical models. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. Association for Research in Vision and Ophthalmology;

- 2011 Jul 29 [cited 2019 Apr 14];52(8):5794–803. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693614>
78. Millá Griñó, E; Larena Gómez C. Tomografía de coherencia óptica (OCT) en glaucoma (I). Ann d'Oftalmologia [Internet]. 2006 [cited 2019 Apr 14];14(1):12–22. Available from:
<http://www.annalsoftalmologia.com/articulos/a17263/of-14-1-003.pdf>
79. Millá E, Larena C. Tomografía de coherencia óptica (OCT) en glaucoma (II). Ann d'Oftalmologia [Internet]. 2006 [cited 2019 Apr 14];14(2):86–96. Available from: <http://www.annalsoftalmologia.com/articulos/a17276/of-14-2-003.pdf>
80. Huang D, Swanson E, Lin C, Schuman J, Stinson W, Chang W, et al. Optical coherence tomography. Science (80-) [Internet]. 1991 Nov 22 [cited 2018 Dec 26];254(5035):1178–81. Available from:
<http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1957169>
81. Wojtkowski M, Srinivasan V, Ko T, Fujimoto J, Kowalczyk A, Duker J. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. Opt Express [Internet]. 2004 May 31 [cited 2019 Apr 18];12(11):2404–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19475077>
82. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. Am J Ophthalmol [Internet]. 2005 Jan [cited 2019 Apr 14];139(1):44–55. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939404010815>

83. Abedi G, Patal P, Doros G, Subramanian ML. Transitioning from stratus OCT to cirrus OCT: a comparison and a proposed equation to convert central subfield macular thickness measurements in healthy subjects. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2019 Apr 14];249(9):1353–7. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s00417-011-1725-6>
84. Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Cirrus HD and Stratus Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* [Internet]. 2009 Jul [cited 2019 Apr 14];116(7):1264–1270.e1. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642008013456>
85. Garcia-Martin E, Pinilla I, Idoipe M, Fuertes I, Pueyo V. Intra and interoperator reproducibility of retinal nerve fibre and macular thickness measurements using Cirrus Fourier-domain OCT. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2018 Sep 16];89(1):e23–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21106044>
86. Budenz DL, Fredette M-J, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Thickness Measurements with Stratus OCT in Glaucomatous Eyes. *Ophthalmology* [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 Apr 14];115(4):661–666.e4. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706287>
87. Hernández EA, Díaz IP, González FF, Chacón DC, Randulfe MD, Peña MB. Uso clínico del tomógrafo de coherencia óptica Spectralis en la evaluación del glaucoma [Internet]. *Revista Cubana de Oftalmología*. Editorial Ciencias Médicas; 2017 [cited 2019 Apr 14]. Available from:

- http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/565/html_316
88. SPECTRALIS Glaucoma Module Premium Edition | Heidelberg Engineering [Internet]. [cited 2019 Apr 14]. Available from: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/es/en/products/spectralis/glaucoma-module/>
 89. Chauhan BC, Danthurebandara VM, Sharpe GP, Demirel S, Girkin CA, Mardin CY, et al. Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Normal White Population: A Multicenter Study. *Ophthalmology* [Internet]. NIH Public Access; 2015 Sep [cited 2019 Apr 14];122(9):1786–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26198806>
 90. Quigley HA. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* [Internet]. BMJ; 2006;90(3):262–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2005.081224>
 91. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* [Internet]. BMJ Publishing Group; 1996 May [cited 2019 Feb 9];80(5):389–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695555>
 92. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* [Internet]. 1992 Oct [cited 2019 Feb 9];99(10):1499–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1454314>
 93. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P.

- Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1993 Jan [cited 2019 Feb 9];77(1):17–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435391>
94. Susanna R, Vessani RM. Staging glaucoma patient: why and how? *Open Ophthalmol J* [Internet]. Bentham Science Publishers; 2009 Sep 17 [cited 2019 Feb 10];3:59–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19834563>
95. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology* [Internet]. 2014 Nov [cited 2019 Feb 22];121(11):2081–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642014004333>
96. Sung KR, Wollstein G, Bilonick RA, Townsend KA, Ishikawa H, Kagemann L, et al. Effects of age on optical coherence tomography measurements of healthy retinal nerve fiber layer, macula, and optic nerve head. *Ophthalmology* [Internet]. NIH Public Access; 2009 Jun [cited 2019 Feb 23];116(6):1119–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376593>
97. Poinoosawmy D, Fontana L, Wu JX, Fitzke FW, Hitchings RA. Variation of nerve fibre layer thickness measurements with age and ethnicity by scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol* [Internet]. BMJ Publishing Group; 1997 May [cited 2019 Feb 23];81(5):350–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227197>
98. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of

- glaucomatous field loss. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1991 Jan [cited 2019 Feb 22];109(1):77–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1987954>
99. Sommer A, Pollack I, Maumenee AE. Optic disc parameters and onset of glaucomatous field loss. I. Methods and progressive changes in disc morphology. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1979 Aug [cited 2018 Sep 15];97(8):1444–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/464866>
 100. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. Ophthalmology [Internet]. 1992 Jan [cited 2018 Sep 15];99(1):19–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1741133>
 101. Malik R, Swanson WH, Garway-Heath DF. “Structure-function relationship” in glaucoma: past thinking and current concepts. Clin Experiment Ophthalmol [Internet]. NIH Public Access; 2012 [cited 2019 Apr 14];40(4):369–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22339936>
 102. Ventura LM, Sorokac N, De Los Santos R, Feuer WJ, Porciatti V. The relationship between retinal ganglion cell function and retinal nerve fiber thickness in early glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. NIH Public Access; 2006 Sep [cited 2019 Apr 14];47(9):3904–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16936103>
 103. Ventura LM, Porciatti V. Restoration of retinal ganglion cell function in early glaucoma after intraocular pressure reduction: a pilot study.

- Ophthalmology [Internet]. NIH Public Access; 2005 Jan [cited 2019 Apr 14];112(1):20–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15629815>
104. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. J Comp Neurol [Internet]. Wiley-Blackwell; 1990;300(1):5–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cne.903000103>
105. Huang J, Liu X, Wu Z, Guo X, Xu H, Dustin L, et al. Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements in Normal Eyes With the Stratus OCT, the Cirrus HD-OCT, and the Topcon 3D OCT-1000. J Glaucoma [Internet]. 2011 Feb [cited 2019 Feb 23];20(2):118–25. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00061198-201102000-00009>
106. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. Ophthalmology [Internet]. Elsevier BV; 1998;105(2):224–31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420\(98\)92743-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420(98)92743-9)
107. Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW. Macular symmetry testing for glaucoma detection. J Glaucoma [Internet]. 2005 Oct [cited 2018 Sep 15];14(5):358–63. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148583>
108. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Beaton SA, Stark PC, et al. Optical coherence tomography (oct) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. Am J Ophthalmol [Internet]. Elsevier BV; 2004;138(2):218–25. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2004.03.019>
109. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. Macular Segmentation with Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); 2005;46(6):2012. Available from: <http://dx.doi.org/10.1167/iov.04-0335>
 110. Tan O, Li G, Lu AT-H, Varma R, Huang D. Mapping of Macular Substructures with Optical Coherence Tomography for Glaucoma Diagnosis. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier BV; 2008;115(6):949–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2007.08.011>
 111. Pinilla I, Garcia-Martin E, Idoipe M, Sancho E, Fuertes I. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurements in healthy subjects using fourier and time domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol* [Internet]. Hindawi Limited; 2012 [cited 2018 Sep 15];2012:107053. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22690327>
 112. Kotera Y, Hangai M, Hirose F, Mori S, Yoshimura N. Three-Dimensional Imaging of Macular Inner Structures in Glaucoma by Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. The Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2011 Mar 14 [cited 2018 Sep 16];52(3):1412. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iov.10-5572>
 113. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG V, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. Elsevier BV; 2013;32:1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2012.08.003>

114. Zangwill LM. Baseline Topographic Optic Disc Measurements Are Associated With the Development of Primary Open-Angle Glaucoma. Arch Ophthalmol [Internet]. American Medical Association (AMA); 2005;123(9):1188. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1001/archopht.123.9.1188>
115. Miglior S, Zeyen T, Hoffmann EM, Torri V, Rulli E, Floriani I, et al. Predictive Value of Heidelberg Retina Tomograph Parameters for the Development of Glaucoma in the European Glaucoma Prevention Study. Am J Ophthalmol [Internet]. Elsevier BV; 2015;159(2):265–276.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2014.10.028>
116. Colombo L, Bertuzzi F, Rulli E, Miglior S. Correlations Between the Individual Risk for Glaucoma and RNFL and Optic Disc Morphometrical Evaluations in Ocular Hypertensive Patients. J Glaucoma [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2015;1. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1097/ijg.0000000000000291>
117. Pazos M, Dyrda AA, Biarnés M, Gómez A, Martín C, Mora C, et al. Diagnostic Accuracy of Spectralis SD OCT Automated Macular Layers Segmentation to Discriminate Normal from Early Glaucomatous Eyes. Ophthalmology [Internet]. Elsevier; 2017 Aug 1 [cited 2018 Sep 21];124(8):1218–28. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461015>
118. Quigley HA, Brown A, Dorman-Pease ME. Alterations in elastin of the optic nerve head in human and experimental glaucoma. Br J Ophthalmol [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 1991 Sep 1 [cited 2019 Feb 23];75(9):552–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1911659>
119. Martin KRG, Quigley HA, Valenta D, Kielczewski J, Pease ME. Optic nerve dynein motor protein distribution changes with intraocular pressure elevation in a rat model of glaucoma. *Exp Eye Res* [Internet]. Academic Press; 2006 Aug 1 [cited 2019 Feb 23];83(2):255–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483506001278>
 120. Quigley HA. Optic Nerve Damage in Human Glaucoma. *Arch Ophthalmol* [Internet]. American Medical Association (AMA); 1982;100(1):135. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archopht.1982.01030030137016>
 121. Tan O, Chopra V, Lu AT-H, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier; 2009 Dec 1 [cited 2018 Sep 16];116(12):2305-14.e1-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744726>
 122. Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA, Alencar LM, Medeiros FA. Comparison of Different Spectral Domain Optical Coherence Tomography Scanning Areas for Glaucoma Diagnosis. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier BV; 2010;117(9):1692–1699.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.031>
 123. Schulze A, Lamparter J, Pfeiffer N, Berisha F, Schmidtman I, Hoffmann EM. Diagnostic ability of retinal ganglion cell complex, retinal nerve fiber layer, and optic nerve head measurements by Fourier-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. Springer Science + Business Media; 2011;249(7):1039–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-010-1585-5>

124. Mori S, Hangai M, Sakamoto A, Yoshimura N. Spectral-domain Optical Coherence Tomography Measurement of Macular Volume for Diagnosing Glaucoma. *J Glaucoma* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2010;19(8):528–34. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181ca7acf>
125. Garas A, Vargha P, Holló G. Diagnostic accuracy of nerve fibre layer, macular thickness and optic disc measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomograph to detect glaucoma. *Eye* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;25(1):57–65. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1038/eye.2010.139>
126. Huang J, Liu X, Wu Z, Guo X, Xu H, Dustin L, et al. Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements in Normal Eyes With the Stratus OCT, the Cirrus HD-OCT, and the Topcon 3D OCT-1000. *J Glaucoma* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2011;20(2):118–25. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181d786f8>
127. Seong M, Sung KR, Choi EH, Kang SY, Cho JW, Um TW, et al. Macular and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Measurements by Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Normal-Tension Glaucoma. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2018 Sep 21];51(3):1446. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19834029>
128. Jung H-H, Sung M-S, Heo H, Park S-W. Macular Inner Plexiform and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Glaucoma. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 Sep 21];91(11):1320–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25237762>
129. Moreno PAM, Konno B, Lima VC, Castro DPE, Castro LC, Leite MT, et al. Spectral-domain optical coherence tomography for early glaucoma assessment: analysis of macular ganglion cell complex versus peripapillary retinal nerve fiber layer. *Can J Ophthalmol / J Can d'Ophtalmologie* [Internet]. 2011 Dec [cited 2018 Sep 21];46(6):543–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153644>
 130. Lin P-W, Chang H-W, Lin J-P, Lai I-C. Analysis of peripapillary retinal nerve fiber layer and inner macular layers by spectral-domain optical coherence tomography for detection of early glaucoma. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Jul 18 [cited 2018 Sep 21];11(7):1163–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30046534>
 131. Kim HJ, Lee S-Y, Park KH, Kim DM, Jeoung JW. Glaucoma Diagnostic Ability of Layer-by-Layer Segmented Ganglion Cell Complex by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2016 Sep 20 [cited 2018 Sep 21];57(11):4799. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27654408>
 132. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K. Evaluation of Macular Thickness and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness for Detection of Early Glaucoma Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma* [Internet]. 2011 [cited 2018 Sep 22];20(4):252–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20520570>
 133. Vaegan, Graham SL, Goldberg I, Buckland L, Hollows FC. Flash and pattern electroretinogram changes with optic atrophy and glaucoma. *Exp*

- Eye Res [Internet]. Academic Press; 1995 Jun 1 [cited 2018 Sep 21];60(6):697–706. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483505800119?via%3Dihub>
134. Velten IM, Korth M, Horn FK. The a-wave of the dark adapted electroretinogram in glaucomas: are photoreceptors affected? Br J Ophthalmol [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2001 Apr 1 [cited 2018 Sep 21];85(4):397–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11264126>
135. Nork TM. Swelling and Loss of Photoreceptors in Chronic Human and Experimental Glaucomas. Arch Ophthalmol [Internet]. American Medical Association (AMA); 2000;118(2):235. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archopht.118.2.235>
136. Fan N, Huang N, Lam DSC, Leung CK. Measurement of Photoreceptor Layer in Glaucoma: A Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study. J Ophthalmol [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2011;2011:1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/264803>
137. Choi SS, Zawadzki RJ, Lim MC, Brandt JD, Keltner JL, Doble N, et al. Evidence of outer retinal changes in glaucoma patients as revealed by ultrahigh-resolution in vivo retinal imaging. Br J Ophthalmol [Internet]. NIH Public Access; 2011 Jan [cited 2019 Feb 23];95(1):131–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956277>
138. Oddone F, Centofanti M, Tanga L, Parravano M, Michelessi M, Schiavone M, et al. Influence of Disc Size on Optic Nerve Head versus Retinal Nerve Fiber Layer Assessment for Diagnosing Glaucoma. Ophthalmology

- [Internet]. Elsevier; 2011 Jul 1 [cited 2019 Feb 24];118(7):1340–7.
Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642010013436>
139. Sung KR, Wollstein G, Kim NR, Na JH, Nevins JE, Kim CY, et al. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: Table 1. Br J Ophthalmol [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Sep 22];96(12):1452–5. Available from:
<http://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2012-301845>
140. Mwanza J-C, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer: Automated Detection and Thickness Reproducibility with Spectral Domain–Optical Coherence Tomography in Glaucoma. Invest Ophthalmology Vis Sci [Internet]. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); 2011;52(11):8323. Available from: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.11-7962>
141. Melo GB, Libera RD, Barbosa AS, Pereira LMG, Doi LM, Melo LAS. Comparison of Optic Disk and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Nonglaucomatous and Glaucomatous Patients With High Myopia. Am J Ophthalmol [Internet]. 2006 Nov [cited 2018 Sep 22];142(5):858–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17056370>
142. Kim YK, Yoo BW, Jeoung JW, Kim HC, Kim HJ, Park KH. Glaucoma-Diagnostic Ability of Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness Difference Across Temporal Raphe in Highly Myopic Eyes. Invest Ophthalmology Vis Sci [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2019 Feb 24];57(14):5856. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27802515>

143. Hung K-C, Wu P-C, Poon Y-C, Chang H-W, Lai I-C, Tsai J-C, et al. Macular Diagnostic Ability in OCT for Assessing Glaucoma in High Myopia. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Feb 24];93(2):126–35. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26704143>
144. Oddone F, Lucenteforte E, Michelessi M, Rizzo S, Donati S, Parravano M, et al. Macular versus Retinal Nerve Fiber Layer Parameters for Diagnosing Manifest Glaucoma. *Ophthalmology* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Feb 24];123(5):939–49. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642016000026>
145. Tan O, Chopra V, Lu AT-H, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Detection of Macular Ganglion Cell Loss in Glaucoma by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier BV; 2009;116(12):2305–2314.e2. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2009.05.025>
146. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Beaton SA, Stark PC, et al. Optical coherence tomography (oct) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2004 Aug [cited 2018 Sep 15];138(2):218–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289130>
147. Leung CK, Cheung CYL, Weinreb RN, Qiu K, Liu S, Li H, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Progression in Glaucoma: A Study on Optical Coherence Tomography Guided Progression Analysis. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. The Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2010 Jan 1 [cited 2018 Sep 22];51(1):217. Available

- from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.09-3468>
148. de Moraes CG, Liebmann JM, Medeiros FA, Weinreb RN. Management of advanced glaucoma: Characterization and monitoring. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Sep 22];61(5):597–615. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625715300473>
 149. Gardiner SK, Swanson WH, Goren D, Mansberger SL, Demirel S. Assessment of the Reliability of Standard Automated Perimetry in Regions of Glaucomatous Damage. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier; 2014 Jul 1 [cited 2018 Sep 22];121(7):1359–69. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642014000621>
 150. Lavinsky F, Wu M, Schuman JS, Lucy KA, Liu M, Song Y, et al. Can Macula and Optic Nerve Head Parameters Detect Glaucoma Progression in Eyes with Advanced Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Damage? *Ophthalmology* [Internet]. 2018 Jun [cited 2018 Sep 22]; Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642018301829>
 151. Belghith A, Medeiros FA, Bowd C, Liebmann JM, Girkin CA, Weinreb RN, et al. Structural Change Can Be Detected in Advanced-Glaucoma Eyes. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. The Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2016 Jul 25 [cited 2018 Sep 22];57(9):OCT511. Available from:
<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.15-18929>
 152. Nieves-Moreno M, Martínez-De-La-Casa JM, Cifuentes-Canorea P, Sastre-Ibáñez M, Santos-Bueso E, Sáenz-Francés F, et al. Normative

database for separate inner retinal layers thickness using spectral domain optical coherence tomography in Caucasian population. PLoS One.

2017;12(7). Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28678834>

153. Qiu K, Chen B, Yang J, Zheng C, Chen H, Zhang M, et al. Effect of optic disc–fovea distance on the normative classifications of macular inner retinal layers as assessed with OCT in healthy subjects. Br J Ophthalmol [Internet]. 2018 Aug 12 [cited 2019 Feb 22];bjophthalmol-2018-312162. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30100556>

ANEXOS

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 05/06/2013, acta 6.1/13 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "ANÁLISIS DE LA SEGMENTACIÓN MACULAR CON TOMOGRAFÍA DE DOMINIO FOURIER CIRRUS Y ESPECTRALIS"

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Julián García Feijoo** como investigador principal en el Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 06 de junio de 2013



Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

Anexo. Información al Paciente y Consentimiento informado.



Hospital Clínico San Carlos



Hospital Clínico San Carlos
Servicio de Oftalmología
Unidad de Glaucoma

Título del estudio:

“ANÁLISIS DE LA SEGMENTACIÓN MACULAR CON TOMOGRAFÍA DE DOMINIO FOURIER CIRRUS Y ESPECTRALIS”.

INTRODUCCIÓN.

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar, lea atentamente este formulario de consentimiento y pregunte todo lo que desee. La decisión de participar en el estudio es voluntaria y en cualquier momento podrá retirarse del mismo. Si decide no participar o si abandona el estudio, esto no repercutirá sobre la relación con su médico ni representará ningún perjuicio para su tratamiento. Se le informará de cualquier novedad que pudiera afectar a su deseo de participar en el estudio. Si su médico cree que es mejor para usted, podrá retirarlo del estudio con o sin su consentimiento.

ANTECEDENTES Y OBJETIVO.

Con este estudio, pretendemos comparar la capacidad diagnóstica de los software de segmentación macular de los tomógrafos de coherencia óptica de dominio Fourier Cirrus y Spectralis y su capacidad de discriminación entre ojos sanos, ojos con sospechosos y ojos glaucomatosos con pérdida de campo visual.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO.

Si tiene interés en participar en el estudio, durante la primera visita se recogerá información sobre su historia clínica / oftalmológica, medicación que utiliza, e información personal, para asegurar que cumple unos criterios específicos.

Si cumple los requisitos del estudio, las pruebas se realizarán en una visita, haciéndola coincidir en la medida de lo posible con las revisiones que requiere su patología. En la visita, se le realizarán las pruebas de imagen descritas anteriormente, de su nervio óptico y su mácula. No se trata de

pruebas invasivas ya que consisten básicamente en un sistema óptico que toma imágenes de su ojo, sin ponerse en contacto con él. No se han descrito complicaciones ni efectos secundarios tras la realización de estas pruebas. Los instrumentos de medida se emplean de manera habitual en la práctica clínica para el estudio de pacientes con glaucoma, otras patologías del nervio óptico y de la mácula como el glaucoma o la Degeneración Macular Asociada a la Edad.

EFFECTOS SECUNDARIOS/ RIESGOS.

No dude en preguntar al médico sobre cualquier duda que presente sobre las exploraciones que se le van a realizar.

No existen problemas descritos en la realización de estas pruebas.

RIESGOS IMPREVISTOS

Además de estos riesgos, podrían existir otros imprevisibles. En caso de cualquier problema de salud debe informar al médico inmediatamente, tanto si sospecha que puede estar relacionado con el estudio como si no cree que lo esté.

CONFIDENCIALIDAD

Su información del estudio se registrará en formularios. Los responsables del estudio, Comité Ético y autoridades sanitarias pueden revisar su documentación clínica para verificar los procedimientos de estudio y/o los datos hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones vigentes sin violar su confidencialidad (Ley 15/99). Los resultados podrán publicarse pero su nombre no aparecerá en ningún informe o publicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en el estudio es voluntaria. Si decide no participar o se retira en cualquier momento, no perderá ninguno de los beneficios que de otra manera tendría.

TERMINACIÓN PRECOZ

Como en cualquier estudio, existe la posibilidad de que el estudio finalice de forma precoz o que su participación finalice antes de la visita final sin su consentimiento.

NUEVOS HALLAZGOS

Si aparecen nuevos hallazgos en el estudio que pudieran afectar su deseo de participar, o afectar a su salud tanto durante como después de su participación en este estudio, el médico del estudio se lo notificará.

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado

Hospital Clínico San Carlos
Servicio de Oftalmología
Unidad de Glaucoma

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio:

“ANALISIS DE LA SEGMENTACION MACULAR CON TOMOGRAFIA DE DOMINIO FOURIER CIRRUS Y ESPECTRALIS”.

Yo:

(Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha